

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BEATRIZ LEANDRO BONAFINI

PUPILOMETRIA DINÂMICA PARA AVALIAÇÃO DO REFLEXO FOTOMOTOR NA  
DETECÇÃO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA E RELAÇÃO GLICÊMICA

CURITIBA-PR

2020

BEATRIZ LEANDRO BONAFINI

PUPILOMETRIA DINÂMICA PARA AVALIAÇÃO DO REFLEXO FOTOMOTOR NA  
DETECÇÃO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA E RELAÇÃO GLICÊMICA

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Informática, no Programa de Pós-Graduação em Informática, Setor de Ciências Exatas, da Universidade Federal do Paraná.

Área de concentração: *Ciência da Computação*.

Orientador: Lucas Ferrari de Oliveira.

Coorientador: Giselle Lopes Ferrari Ronque.

CURITIBA-PR

2020



Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR  
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

---

- B697p Bonafini, Beatriz Leandro  
Pupilometria dinâmica para avaliação do reflexo fotomotor na  
detecção da neuropatia autonômica diabética e relação glicêmica  
[recurso eletrônico] / Beatriz Leandro Bonafini – Curitiba, 2020.
- Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências  
Exatas, Programa de Pós-graduação em Informática.
- Orientador: Lucas Ferrari de Oliveira  
Coorientadora: Giselle Lopes Ferrari Ronque
1. Processamento de imagens - Técnica. 2. Visão computacional. 3.  
Neuropatias - Diabetes. I. Universidade Federal do Paraná. II. Oliveira,  
Lucas Ferrari de. III Ronque, Giselle Lopes Ferrari. IV. Título.

CDD: 006.37

---

Bibliotecária: Roseny Rivelini Morciani CRB-9/1585

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em INFORMÁTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BEATRIZ LEANDRO BONAFINI** intitulada: **Pupilometria Dinâmica para Avaliação do Reflexo Fotomotor na detecção da Neuropatia Autonômica Diabética e Relação Glicêmica**, sob orientação do Prof. Dr. LUCAS FERRARI DE OLIVEIRA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 14 de Setembro de 2020.

Assinatura Eletrônica

14/09/2020 11:39:36.0

LUCAS FERRARI DE OLIVEIRA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

14/09/2020 11:45:33.0

JOSE CARLOS DA CUNHA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -  
DELT/UFPR)

Assinatura Eletrônica

14/09/2020 11:34:48.0

ROSANGELA ROGINSKI REA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

14/09/2020 13:13:09.0

DAVID MENOTTI GOMES

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



*"Até aqui nos ajudou o Senhor"*  
*1 Samuel 7:12*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu gostaria de agradecer a Deus por ter me dado forças para seguir a diante, por não me abandonar nos momentos mais difíceis que passei ao longo desses anos, e que também nos momentos de alegria me fez enxergar o quão perfeito são seus planos para a minha vida. Na solidão pude encontrar conforto na Palavra e assim dedico esse trabalho primeiramente a Ele.

Aos meus pais Mari e Lúcio, exemplos de retidão, honestidade e determinação. Me guiaram com todo amor e carinho nesta jornada, sem eles com certeza eu não chegaria até aqui.

Ao meu irmão Guilherme que me influenciou positivamente no seguimento da área da computação, e que me ajudou aprender algoritmos quando ainda éramos crianças.

Aos meus padrinhos Olga e Oliveira que me ajudaram e me apoiaram em todo momento quando estive em Curitiba.

Aos meus amigos de ensino médio Matheus Gomes e João Gabriel que levarei para a vida toda.

Aos professores do IFPR que me impulsionaram a fazer o mestrado, e que me mesmo longe torcem pela minha jornada dentro da academia.

Aos meus colegas de laboratório que sempre estiveram dispostos a me ajudar com as disciplinas, provas, trabalhos e questões relacionadas a esta pesquisa.

Ao laboratório VRI por fornecer infra-estrutura que para que esta pesquisa fosse possível de ser desenvolvida, e aos professores que deram suporte durante as disciplinas.

Aos meus colegas de pesquisa Gislaine e Cláudio que alegraram as manhãs de quinta-feira durante os experimentos com os pacientes, e que sempre foram solícitos quando o assunto era fisiologia.

As médicas Rosângela Rea e Bianca Schulham por realizarem a triagem dos pacientes nesta pesquisa e cuidarem da parte ética médica da pesquisa.

Ao SEMPR-HC por permitirem que usássemos as instalações do ambulatório para que os dados fossem coletados.

Ao laboratório LAMMI e ao professor Marlio Bonfim por fornecer os materiais e auxílio para a construção do protótipo desenvolvido e utilizado.

A empresa Centro de Estudos e Sistemas Avançados de Recife (CESAR) por me permitir trabalhar em meio período durante o mestrado e também por entender os momentos em que precisei me ausentar para me dedicar a pesquisa.

A professora Gisele Ferrari que trouxe o presente desta pesquisa até a nós, é um privilégio participar do seu legado.

Ao professor Lucas Ferrari por ter me aceitado como sua orientanda, sendo sempre compreensivo e disposto a me ajudar na pesquisa com o que fosse.



## RESUMO

A Neuropatia Autonômica Diabética é uma das complicações graves do diabetes por estar associada à danos no sistema nervoso do paciente e ocasionar disfunções em diversos órgãos do corpo humano. Uma das formas de acessar o sistema nervoso de forma não invasiva é analisando o reflexo da pupila por meio de estímulos. Neste contexto é que torna-se imprescindível a avaliação de tal comportamento para o exame neurológico, pois pode haver indícios de lesões cerebrais. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a resposta temporal da pupila de pacientes com diabetes, com ou sem neuropatia diabética, verificando se existe relação da resposta pupilar e a glicemia registrada. Foi desenvolvido um sistema capaz de realizar a aquisição de vídeo registrando o movimento da pupila quando exposta à estímulos luminosos. Esse sistema conta com um óculos pupilômetro de *hardware* dedicado e um *software* em forma de aplicativo para controle e monitoramento da captura do vídeo no pupilômetro. O sistema foi utilizado em 45 pacientes com diabetes do tipo 1 no ambulatório do SEMPR-Hospital de Clínicas, onde foram feitos exames relacionados a Neuropatia Autonômica Cardiovascular, coleta dos dados clínicos e aquisição dos vídeos de pupilometria dinâmica. Ao todo foram coletadas 90 amostras de vídeos de pupilometria, resultando em 13500 quadros de imagens da região do olho direito dos pacientes com diabetes do tipo 1. Tais imagens serviram de entrada para redes neurais convolucionais *Yolov2* e *RetinaNet* a fim de avaliar a capacidade de detecção das regiões correspondentes a íris e a pupila. Desta avaliação, a rede *RetinaNet* obteve melhor performance até um limiar de *IoU* de 90%. A partir disso, foram extraídos o raio da pupila e da íris que serviram como parâmetros para o cálculo das métricas de pupilometria dinâmica. Os testes mostraram que a alteração glicêmica não influenciou a resposta pupilar dos pacientes analisados. Na análise do impacto da resposta pupilar em pacientes com neuropatia, as diferenças entre os grupos com e sem a doença apareceram nas métricas: Razão Pupila-Íris na Máxima Dilatação, *Plateau* e Velocidade de Re-Dilatação. Os dados mostraram também que o grupo com neuropatia apresentou alta variação dos dados da pupilometria dinâmica em relação aos pacientes sem neuropatia.

Palavras-chave: pupilometria dinâmica, neuropatia diabética, processamento digital de imagens, visão computacional

## ABSTRACT

Diabetic Autonomic Neuropathy is one of the serious complications of diabetes because it is associated with damage to the patient's nervous system and causes dysfunction in various organs of the human body. One of the ways to access the nervous system in a non-invasive way is by analyzing the pupil reflex through stimuli. In this context, it is essential to evaluate such behavior for the neurological examination, because there may be signs of brain damage. Thus, the aim of this study was to evaluate the pupil response of diabetic, with or without diabetic neuropathy, also verifying if there is a relationship between the pupil response and the recorded blood glucose. A system capable of video acquisition was developed, recording the pupil movement when exposed to light stimuli. This system has a dedicated pupil goggle and a software application to control and monitor the capture of video in the pupilometer. The system was used in 45 diabetic patients of type 1 at ambulatory of SEMPR-Hospital de Clínicas, where tests related to Cardiac Autonomic Neuropathy, clinical data collection and acquisition of dynamic pupilometry videos were performed. In all, 90 samples of pupilometry videos were collected, resulting in 13500 images of the right eye region patients with diabetic of type 1. These images served as input for convolutional neural networks *Yolov2* and *RetinaNet* in order to assess the detection capability of the iris and pupil regions. From this evaluation, the *RetinaNet* network obtained better performance up to a *IoU* threshold of 90 %. From this, the pupil and iris radius were extracted, which served as parameters for the calculation of dynamic pupilometry metrics. The tests showed that the glycemic alteration did not influence the pupil response of the patients analysed. In the analysis of the impact of pupillary response in patients with neuropathy, the differences between the groups with and without the disease appeared in the metrics: Pupil-Iris Ratio at Maximum Dilatation, *Plateau* and Velocity of Re-Dilatation. The data also showed that the group with neuropathy had a high variation of PD data compared to patients without neuropathy.

Keywords: dynamic pupillometry, diabetic neuropathy, digital image processing, computer vision



## LISTA DE FIGURAS

2.1	Esquema das estruturas oculares. Fonte: (Boyd e Turbert, 2018) . . . . .	19
2.2	Movimentação de constrição e dilatação pupilar. Fonte: (Mathot, 2018) . . . . .	19
2.3	Movimentação durante a exposição da pupila em meio luminoso para luzes vermelha e azul. Fonte: (Mathot, 2018) . . . . .	20
2.4	Paciente realizando auto exame com o auxílio de um glicosímetro. Fonte: o autor.	21
2.5	Método de leitura glicêmica semi-invasivo. Fonte: (FreeStyle Libre, 2019). . . . .	22
2.6	Curva de variação do raio da pupila em função do tempo. Fonte: (Ferrari et al., 2010) . . . . .	24
2.7	Amostragem em uma imagem digital. Fonte: (Gonzalez e Woods, 2010) . . . . .	26
2.8	Técnicas de segmentação: (a) segmentação por descontinuidade e (b) segmentação por similaridade. Fonte: (Gonzalez e Woods, 2010) . . . . .	28
2.9	Matriz de confusão. Fonte: o autor. . . . .	29
2.10	Rede neural simplificada. Fonte: (Ponti e Costa, 2018). . . . .	31
2.11	Arquitetura de DL com dois <i>hidden layers</i> . Fonte: (Ponti e Costa, 2018) . . . . .	32
2.12	Etapas de convolução em uma CNN. Fonte: (Ponti e Costa, 2018) . . . . .	33
2.13	Ilustração esquemática do funcionamento de uma CNN com duas camadas convolucionais. Fonte: (Ponti e Costa, 2018) . . . . .	33
2.14	Deteção da YOLO utilizando <i>bounding boxes</i> . Fonte: (Redmon et al., 2016) . . . . .	34
2.15	Cálculo do IoU. Fonte: (Padilla et al., 2020) . . . . .	35
2.16	Gráfico de relação de <i>precision</i> e <i>recall</i> para a detecção de objetos. Fonte: (Pedregosa et al., 2011) . . . . .	36
4.1	Metodologia utilizada para o desenvolvimento da pesquisa. . . . .	45
4.2	Componentes utilizados para a construção do pupilômetro. . . . .	46
4.3	Esquema de funcionamento do pupilômetro desenvolvido. . . . .	47
4.4	Fluxo da condição experimental de pupilometria realizado no paciente. . . . .	48
4.5	Processo de marcação manual das regiões da íris e da pupila. . . . .	50
4.6	União entre as marcações realizada pelos especialistas. . . . .	50
4.7	Imagens adquiridas pelo pupilômetro nos momentos de máxima constrição e dilatação após estímulo de um voluntário com DM do tipo 1. . . . .	51
5.1	Imagens do dispositivo pupilômetro desenvolvido nesta pesquisa. . . . .	54
5.2	Telas da aplicação: início, cadastro e captura. . . . .	55
5.3	Telas da aplicação: capturas do paciente, imagens capturadas. . . . .	55
5.4	Imagens de PD com os <i>bounding boxes</i> com limiares de IoU considerados na avaliação. . . . .	58

5.5 Gráfico com os valores do diâmetro da pupila e da íris de um paciente com DM . 59



## LISTA DE TABELAS

3.1	Síntese dos trabalhos relacionados de análise da pupilometria dinâmica . . . . .	43
4.1	Características clínicas gerais dos indivíduos correspondentes ao critério de inclusão . . . . .	49
4.2	Critérios de classificação para o diagnóstico da NAC. Fonte:(Boulton et al., 2005)	49
4.3	Ordem de abordagem das métricas pupilométricas no documento . . . . .	52
5.1	Resultados obtidos pelo treinamento da <i>Yolov2</i> e <i>RetinaNet</i> para a classe Íris . . .	57
5.2	Resultados obtidos pelo treinamento da <i>Yolov2</i> e <i>RetinaNet</i> para a classe Pupila .	57
5.3	Comparação entre métricas da PD de acordo com o <i>ground truth</i> e as previsões das CNNs <i>Yolov2</i> e <i>RetinaNet</i> . . . . .	59
5.4	Resultados obtidos pelo treinamento da <i>RetinaNet</i> com os dados da união Especialista 1 + Especialista 2 . . . . .	61
5.5	Métricas pupilométricas observadas em indivíduos em seus estados glicêmicos normal e alterados. . . . .	62
5.6	Métricas pupilométricas observadas em indivíduos em estados de hipoglicemia, euglicemia e hiperglicemia . . . . .	63
5.7	Características clínicas da amostra dos indivíduos sem NAC divididos em grupos pelo diagnóstico da retinopatia . . . . .	63
5.8	Métricas pupilométricas observadas em indivíduos sem NAC divididos em grupos pelo diagnóstico da retinopatia . . . . .	64
5.9	Características clínicas da amostra dos indivíduos divididos por grupo de idade .	64
5.10	Métricas pupilométricas observadas em diferentes grupos de idade . . . . .	65
5.11	Características clínicas da amostra dos indivíduos divididos por grupo de duração do diabetes . . . . .	66
5.12	Métricas pupilométricas observadas em diferentes grupos de acordo com a Duração do DM . . . . .	66
5.13	Características clínicas da amostra dos indivíduos analisados na avaliação da NAC	67
5.14	Métricas pupilométricas observadas dos indivíduos divididos em grupos pelo diagnóstico da NAC. . . . .	67

## LISTA DE ACRÔNIMOS

2D	Duas Dimensões
3D	Três Dimensões
AP	<i>Average Precision</i> (Precisão Média)
AR	Amplitude do Reflexo
BB	<i>Bounding Boxes</i> (Caixas delimitadoras)
CAD	<i>Computer Aided Diagnosis</i> (Diagnóstico Auxiliado pelo Computador)
CNN	<i>Convolutional Neural Network</i> (Rede Neural Convolucional)
DL	<i>Deep Learning</i> (Aprendizagem Profunda)
DM	Diabetes Mellitus
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
FPS	<i>Frames per second</i> (Quadros por segundo)
GPIO	<i>General Purpose Input/Output</i> (Entrada/Saída de uso Geral)
HTML	<i>HyperText Markup Language</i> (Linguagem de Marcação de Hipertexto)
HTTP	<i>HyperText Transfer Protocol</i> (Protocolo de Transferência de Hipertexto)
IP	<i>Internet Protocol</i> (Protocolo da Internet)
IR	Infravermelho
KNN	<i>K-Nearest Neighbors</i> (K-Vizinhos mais próximos)
LED	<i>Light Emitting Diode</i> (Diodo Emissor de Luz)
MP	<i>Megapixels</i>
NAC	Neuropatia Autonômica Cardiovascular
NAD	Neuropatia Autonômica Diabética
ND	Neuropatia Diabética
NPD	Neuropatia Periférica Diabética
NTG	Neuropatia do Trato Gastrointestinal
OMS	Organização Mundial de Saúde
OpenCV	<i>Open Source Computer Vision Library</i> (Biblioteca de Visão Computacional de Código Aberto)
PD	Pupilometria Dinâmica
PDI	Processamento Digital de Imagens
PHP	<i>Hypertext Preprocessor</i> (Pré processador de Hipertexto)
ReLu	<i>Rectified Linear Function</i> (Função Linear Retificadora)

ROI	<i>Region of Interest</i> (Região de Interesse)
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SEMPR-HC	Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas
SO	Sistema Operacional
SVM	<i>Support Vector Machine</i> (Máquina de Vetores Suporte)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
V	<i>Volts</i>
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo
Wi-Fi	<i>Wireless Fidelity</i> (Fidelidade sem fio)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>14</b>
1.1	OBJETIVO GERAL . . . . .	16
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS . . . . .	16
1.3	ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO . . . . .	16
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA. . . . .</b>	<b>18</b>
2.0.1	Resposta da pupila ao estímulo luminoso. . . . .	18
2.1	DIABETES MELLITUS . . . . .	19
2.2	NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA . . . . .	22
2.3	PUPILOMETRIA DINÂMICA. . . . .	23
2.4	DIAGNÓSTICO AUXILIADO POR COMPUTADOR (CAD) . . . . .	25
2.5	PROCESSAMENTO DIGITAL DE IMAGENS . . . . .	25
2.5.1	Pré Processamento de Imagens . . . . .	26
2.5.2	Segmentação e Detecção de Objetos . . . . .	27
2.6	APRENDIZAGEM DE MÁQUINA ( <i>MACHINE LEARNING</i> ) . . . . .	28
2.6.1	Reconhecimento de Padrões . . . . .	28
2.6.2	<i>Deep Learning</i> . . . . .	29
2.6.3	Métricas para avaliação de detecção de objetos . . . . .	34
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA . . . . .</b>	<b>37</b>
3.1	METODOLOGIAS DE PD PARA AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO . . . . .	37
3.2	RESUMOS DOS TRABALHOS APRESENTADOS EM PD . . . . .	41
<b>4</b>	<b>MÉTODO PROPOSTO. . . . .</b>	<b>45</b>
4.1	DESCRIÇÃO DO PUPILÔMETRO DESENVOLVIDO. . . . .	45
4.2	AQUISIÇÃO DE DADOS DOS PACIENTES . . . . .	46
4.3	CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS COLETADOS . . . . .	48
4.4	MARCAÇÃO MANUAL DAS IMAGENS ADQUIRIDAS . . . . .	49
4.5	DETECÇÃO DAS REGIÕES DE INTERESSE . . . . .	50
4.6	EXTRAÇÃO DAS MÉTRICAS DE PUPILOMETRIA DINÂMICA . . . . .	51
4.7	GLICEMIA E A PUPILOMETRIA DINÂMICA . . . . .	52
4.8	RETINOPATIA E A PUPILOMETRIA DINÂMICA . . . . .	53
4.9	TESTES ESTATÍSTICOS REALIZADOS . . . . .	53
4.10	CONSIDERAÇÕES FINAIS DO CAPÍTULO . . . . .	53
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO . . . . .</b>	<b>54</b>
5.1	PUPILÔMETRO DESENVOLVIDO. . . . .	54
5.2	DETECÇÃO DE ÍRIS E PUPILA NA PUPILOMETRIA DINÂMICA . . . . .	55



5.3	RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS GLICÊMICOS E A PUPILOMETRIA DINÂMICA . . . . .	62
5.4	RETINOPATIA E A PUPILOMETRIA DINÂMICA . . . . .	63
5.5	RELAÇÃO ENTRE IDADE E A PUPILOMETRIA DINÂMICA. . . . .	64
5.6	DURAÇÃO DO DIABETES E A PUPILOMETRIA DINÂMICA . . . . .	65
5.7	DIAGNÓSTICO DA NAC E A PUPILOMETRIA DINÂMICA. . . . .	67
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS . . . . .</b>	<b>69</b>
6.1	ARTIGO SUBMETIDO . . . . .	71
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>72</b>
	<b>APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA. . . . .</b>	<b>76</b>
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO . . . . .</b>	<b>77</b>
	<b>APÊNDICE C – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DM1 E PUPILOMETRIA E NEUROPATIA DIABÉTICA . . . . .</b>	<b>83</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes é considerado uma epidemia mundial, tornando-se um grande desafio para os sistemas de saúde. Diversos fatores contribuem para que os casos de incidências só aumentem, como: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, excesso de peso, estilo de vida sedentário, crescimento e envelhecimento populacional, sobrevivência dos indivíduos com a doença. Dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que o diabetes é o quarto maior fator de mortalidade no mundo (4%), estando atrás das doenças cardiovasculares (44%), câncer (22%) e dos problemas respiratórios (5%). Panorama este em que muitos governos, sistemas de saúde pública e profissionais da saúde ainda dão pouca importância para a doença e suas complicações. Consequentemente a doença possui uma das maiores taxas em hospitalizações, por estar associada a diversos sintomas, podendo-se prever, assim, a carga representativa nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independente do seu desenvolvimento econômico (Ministério da Saúde Brasileiro, 2006; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017; Organization et al., 2018).

A glicose é considerada a principal fonte de energia celular, entretanto o seu excesso na corrente sanguínea é prejudicial e seus níveis devem estar dentro dos limites apropriados ao organismo. O pâncreas é o órgão responsável por regular tais níveis, e sempre que a glicose aumenta, o pâncreas libera o hormônio insulina, que faz a glicose ser absorvida pelas células do corpo fornecendo energia e consequentemente reduzindo seus níveis no sangue. O Diabetes *Mellitus* (DM), por sua vez, é definido como distúrbio metabólico caracterizado por secretar inadequadamente o hormônio insulina, acarretando uma disfunção geral no metabolismo energético do indivíduo (*American Diabetes Association* et al., 2010). A ausência de regulação natural da glicemia faz com que os pacientes com diabetes realizem a auto medição do nível glicêmico e necessitem da regulação artificial através de medicamentos, fazendo os níveis da glicose no sangue abaixar. Os métodos de auto medição classificam-se entre: invasivos, semi-invasivos e não invasivos (Ferrari, 2008).

O método invasivo funciona através do glicosímetro, onde o paciente realiza a punção dos dedos da mão e coloca uma amostra de sangue sobre uma tira reagente e introduz em aparelho eletrônico, e por meio da reação do sangue com a tira obtém-se o valor da glicemia (Negrato, 2012). O método semi-invasivo trata-se de um sensor que o paciente coloca no braço e este realiza medições a cada minuto, para saber o histórico de glicemia. O paciente apenas encosta um aparelho eletrônico no sensor e este informará os dados capturados (Ferrari, 2008).

O DM está associado com danos a longo prazo, que implicam à degeneração e a falência dos órgãos. As consequências são diversas, dentre elas: a retinopatia com potencial perda da visão, a nefropatia levando à insuficiência renal, a neuropatia periférica com riscos de úlceras no pés e a neuropatia autonômica provocando sintomas gastrointestinais, geniturinários, cardiovasculares, disfunção sexual, podendo comprometer também a motricidade pupilar (*American Diabetes Association* et al., 2010; Foss-Freitas et al., 2008). A deficiência autônoma da motricidade pupilar pode gerar consequências como a falta de adaptação da visão no escuro, sugerindo distúrbios simpáticos e parassimpáticos (Foss-Freitas et al., 2008). Ainda existe a possibilidade de associar a função pupilar aos níveis de glicemia no sangue (Schwingshandl e Borkenstein, 1994). (Martins et al., 2009) afirmam que a DM provoca alterações no aparelho visual que acabam afetando diretamente a saúde ocular e predispõe a pessoa com diabetes a complicações na córnea, à catarata e ao glaucoma.

As neuropatias diabéticas (ND) constituem complicações crônicas predominantes entre indivíduos com DM, caracterizando-se pelos sintomas e/ou sinais de disfunção do sistema nervoso periférico somático e/ou autônomo em indivíduos com diabetes. Considerando a possibilidade de danos em todos os tipos de fibras nervosas, de todas as regiões do corpo, as manifestações clínicas são diversas. As ND afetam a qualidade de vida pelas dores neuropáticas, além de estar associada à morte súbita causada por arritmias cardíaca. O diagnóstico precoce e o tratamento das ND são importantes pois quando detectadas pode-se amenizar sintomas, reduzir sequelas e melhorar a qualidade de vida (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017). Atualmente a avaliação clínica da neuropatia é realizada por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca, testes de *Ewing*, testes de sensibilidade tátil, vibração, temperatura e dor. Entretanto, tais métodos necessitam de profissionais treinados e equipamentos mais especializados, tornando a prática viável apenas para um número restrito de pacientes, principalmente para aqueles que já estão em estágio avançado da doença (Ferrari, 2008).

A avaliação do tamanho e simetria da pupila e da reação pupilar são imprescindíveis para o exame neurológico de um paciente, pois as mudanças do tamanho pupilar, assimetria e da reação fraca ou ausente a um estímulo luminoso podem indicar lesões cerebrais (Meeker et al., 2005). A pupilometria é uma técnica que consiste em estudar o comportamento da pupila sob a aplicação de estímulos externos. Atualmente esta técnica é uma das mais utilizadas para acessar o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), isto é, o registro da reação da pupila à luz. O tamanho da pupila em repouso é um indicativo da avaliação da atividade simpática, enquanto que a mudança do tamanho da pupila a um breve estímulo de luz é predominantemente parassimpática. Assim, a mudança no tamanho da pupila em resposta ao estímulo de luz é baseada no equilíbrio funcional entre o sistema nervoso simpático e parassimpático (Fotiou et al., 2000). Existem dois tipos de pupilômetros: estático e dinâmico. O pupilômetro estático mede apenas o diâmetro da pupila e não realiza a estimulação pupilar. Já o pupilômetro dinâmico estimula com um *flash* de luz de uma intensidade e duração pré estabelecidas (Ferrari, 2008). Neste contexto é que a avaliação da pupilometria dinâmica permitiria identificar de forma objetiva e precoce o paciente com neuropatia autonômica. Espera-se com esta pesquisa encontrar um reflexo pupilar (foto motor) de duração proporcional e compatível com o diagnóstico de neuropatia autonômica diabética (NAD) do paciente.

O diagnóstico auxiliado pelo computador (CAD, do inglês *Computer Aided Diagnostic*) tornou-se um dos principais temas em pesquisas em imagens com finalidades médicas (Doi, 2005), visto que o processamento de dados por meio do computador torna-se uma segunda opinião que auxilia o especialista em saúde na interpretação das imagens, melhorando a precisão e consistência do diagnóstico de determinada doença. De acordo com (Doi, 2005), os sistemas CAD possuem uma metodologia que se baseia em encontrar lesões ou anormalidades para estimar a probabilidade de uma doença. O autor ainda destaca que de forma geral os sistemas CAD possuem tecnologias envolvidas em processamento para detecção de anormalidades, quantificação para características na imagem que possuem a anormalidade, processamento de dados para a classificação de características consideradas normais e anormais para determinada doença, avaliação das imagens semelhantes às de lesões desconhecidas e por último a observação do desempenho de acordo com métricas estabelecidas no estudo. O CAD pode ser aplicado em todas as modalidades de imagem, considerando a possibilidade do imageamento de todas as partes do corpo e em todos os tipos de exames, possuindo grande impacto na imagiologia médica. É válido destacar que todo estudo baseado em características de anormalidades é de grande valia para a comunidade científica.

Vale lembrar que no contexto da pupilometria, técnicas de processamento digital de imagens (PDI) e reconhecimento de padrões devem ser utilizadas no que se refere à extração



das características das imagens da região do olho, mais especificamente no que se refere à segmentação da íris e da pupila, a fim de se obter os valores do raio de cada elemento, que servirão de parâmetro para as métricas relacionadas as características dos padrões de normalidade do comportamento dinâmico pupilar.

### 1.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a resposta temporal da pupila, de pacientes com Neuropatia Autonômica Cardiovascular diabética (NAC), exposta a estímulos luminosos utilizando pupilometria dinâmica, verificando se há correlação entre o comportamento analisado, a glicemia atual e a neuropatia. Neste sentido, as duas principais hipóteses a serem investigadas nesse trabalho são:

1. Pacientes com diabetes do tipo 1 e NAC possuem reação pupilar distinta em relação a pacientes com diabetes do tipo 1 e sem NAC.
2. O valor da glicemia registrado no paciente é capaz de influenciar o seu reflexo pupilar.

### 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste trabalho são:

1. Construir um dispositivo capaz de realizar a aquisição de vídeo, utilizando iluminação infravermelha e sensibilizadora para a região da pupila.
2. Realizar a aquisição de vídeos do comportamento da pupila em pacientes com diabetes do tipo 1 com e sem NAC utilizando o dispositivo desenvolvido no item 1.
3. Avaliação de técnicas de segmentação para as regiões da pupila e da íris em ambientes controlados.
4. Construir um banco de imagens com os quadros adquiridos no item 2 e marcações adquiridas no item 3, e dados clínicos dos pacientes obtidos por uma equipe de médicos e fisiologistas.
5. Extrair características (parâmetros de pupilometria dinâmica) das imagens adquiridas no item 2.
6. Avaliar a correlação entre os parâmetros e métricas adquiridos com os dados dos pacientes, na tentativa de verificar se a pupilometria dinâmica realizada permite identificar de forma objetiva e precoce o paciente com NAC, bem como se a glicemia interfere no comportamento da pupila.

### 1.3 ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO

A estrutura deste documento está organizada como segue:

Capítulo 2: Apresenta os principais conceitos relacionados à visão humana e o seu comportamento, as patologias DM e ND, a pupilometria dinâmica, a extração de características e reconhecimento de padrões. Conceitos necessários para o entendimento do estudo.



Capítulo 3: Apresenta trabalhos relacionados à pupilometria dinâmica com o auxílio de diagnóstico de doenças, e também trabalhos relacionados à extração de características e segmentação de imagens para região da íris e da pupila.

Capítulo 4: Apresenta as etapas detalhadas dos métodos necessários para a realização da aquisição de imagens de pacientes com diabetes e o processamento das imagens após captura.

Capítulo 5: Apresenta os resultados obtidos por meio dos métodos aplicados nesta pesquisa, bem como as análises realizadas acerca dos dados.

Capítulo 6: Apresenta as considerações finais bem como as perspectivas para os trabalhos futuros.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo possui o objetivo de apresentar os conceitos relacionados ao desenvolvimento desta pesquisa. Nele será abordado uma breve noção sobre o olho humano explicando como este órgão funciona, uma vez que a pesquisa relaciona seu comportamento em resposta a estímulos externos (Seção 2). O capítulo abordará também sobre a DM (Seção 2.1), que é a doença causadora da ND, item tratado logo após (Seção 2.2). Será apresentado também como o computador está presente no auxílio de diagnóstico clínico (Seção 2.4), e em meio a este cenário, o que é o processamento digital de imagens (PDI) (Seção 2.5), abordando algumas técnicas de segmentação de objetos em imagens. Por último sobre a aprendizagem de máquina (Seção 2.6) e como ela pode auxiliar na classificação de objetos em uma imagem.

A visão é o mais avançado dos sentidos humanos, de forma que exerce papel fundamental na percepção de cena (Gonzalez e Woods, 2010). Qualquer dano no olho que implica perda na acuidade visual pode ter, como consequências, limitações graves na interação do indivíduo com o mundo ao seu redor (Rodrigues, 2016). O globo ocular encontra-se em um encaixe ósseo protetor chamado de órbita na face. Com a forma aproximadamente esférica, seu maior diâmetro pode chegar a 24 mm (Boyd e Turbert, 2018). As principais estruturas e acessórios oculares são descritas a seguir e ilustradas na Figura 2.1:

- Íris: trata-se de uma estrutura em disco composto por fibras musculares lisas constituída por uma quantidade variável de pigmentos, atuando como um diafragma que regula a quantidade de luz que entra no olho.
- Pupila: trata-se de uma abertura na íris, cujo o grau de miose (diminuição do diâmetro da pupila) ou midríase (aumento do diâmetro da pupila), alterado pelas ação das fibras musculares da íris, regula a passagem dos raios luminosos até o fundo do olho. O diâmetro da pupila humana varia entre 2 e 8 mm (Mathot, 2018).
- Esclera: tecido de cor branca ao redor da íris.
- Córnea: tecido transparente que cobre a íris e a pupila.
- Cristalino: tem como função a focalização de luz na retina.
- Retina: é responsável pela conversão da luz em impulsos nervosos que são transportados para o cérebro através do nervo óptico.

### 2.0.1 Resposta da pupila ao estímulo luminoso

O tamanho da pupila é controlado por duas vias: a via de constrição parassimpática e a via de dilatação simpática. A constrição da pupila é controlada pelo músculo do esfíncter da íris, que circunda a pupila como um cordão que reduz o tamanho da pupila quando se contrai. O esfíncter da íris é inervado pelo sistema nervoso parassimpático - parte do SNA que está envolvido na condição estável do corpo. Já a dilatação da pupila é controlada pelo músculo dilatador da íris, que consiste em fibras que são orientadas radialmente. Quando o músculo dilatador se contrai, ele coordena o interior da íris para fora, aumentando assim o tamanho da pupila. O músculo dilatador é controlado pelo SNA simpático - envolvida na excitação e na vigília (Mathot, 2018).

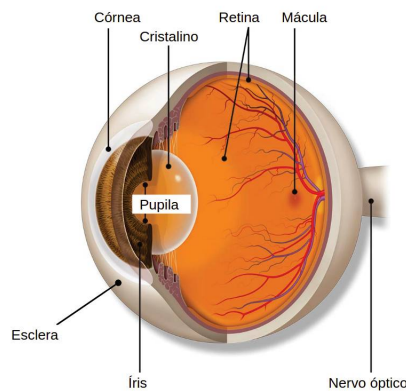


Figura 2.1: Esquema das estruturas oculares. Fonte: (Boyd e Turbert, 2018)

A Figura 2.2 mostra o processo de movimentação pupilar. Na ilustração da esquerda ocorre quando o músculo do esfíncter da íris se contrai, pressionando o lado interno da íris, fazendo com que a pupila diminua de tamanho. Já na da direita é quando o músculo dilatador da íris se contrai, coordenando o lado interno da íris para fora, fazendo com a pupila se dilate (Mathot, 2018).

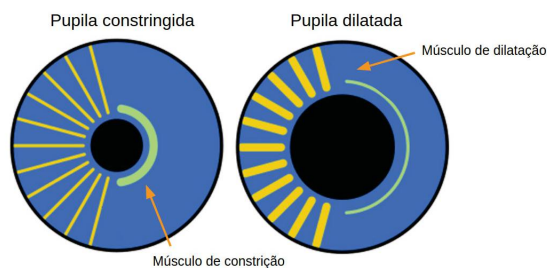


Figura 2.2: Movimentação de constrição e dilatação pupilar. Fonte: (Mathot, 2018)

O reflexo da pupila à luz ou reflexo fotomotor é a constrição da pupila em resposta a luz, e a dilatação da pupila em resposta ao escuro (Mathot, 2018). A Figura 2.3 ilustra o comportamento do reflexo fotomotor da pupila exposta 10 segundos pela luzes vermelha e azul e 20 segundos no escuro. O eixo  $x$  é o tempo em segundos que marca do início ao final do estímulo, e o eixo  $y$  representa a variação do tamanho da pupila normalizada durante o estímulo.  $N$  é o número de aquisições da imagem da pupila por cor.

O gráfico mostra que ao longo dos primeiros segundos do estímulo a pupila se contrai e permanece neste estado até o momento que as luzes se apagam. A partir de 10 segundos a pupila vai recuperando gradualmente seu tamanho original. As duas cores foram consideradas neste caso por causa da distinção do comprimento de onda de cada cor.

## 2.1 DIABETES MELLITUS

O DM consiste em um distúrbio metabólico caracterizado pela permanência da condição de elevados níveis glicêmicos persistente no indivíduo, sendo tal fato, relacionado a secreção

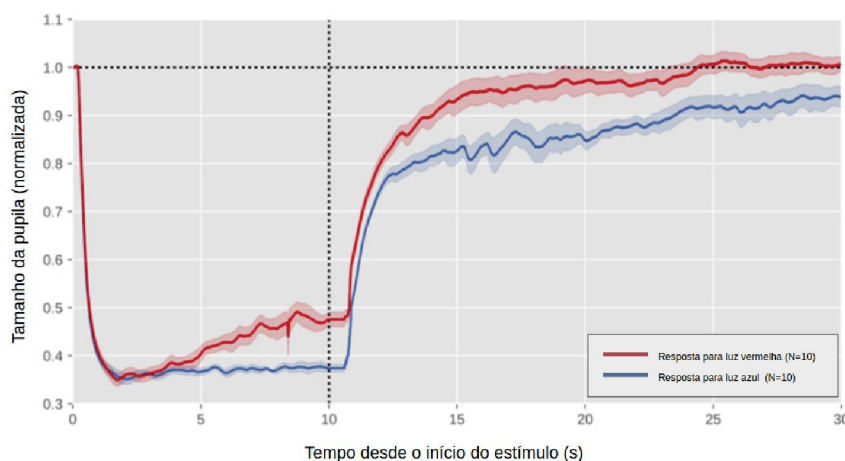


Figura 2.3: Movimentação durante a exposição da pupila em meio luminoso para luzes vermelha e azul. Fonte: (Mathot, 2018)

inadequada da insulina<sup>1</sup> (*American Diabetes Association et al.*, 2010). Níveis elevados de glicose levam ao quadro de hiperglicemia, e quando este se torna constante, acarreta complicações micro e macrovasculares crônicas, aumento da morbidade<sup>2</sup>, redução da qualidade de vida do paciente e a elevação da taxa de mortalidade (*Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2017). Em geral o DM causa consequências prejudiciais ao sistema cardiovascular (doença arterial periférica), ao sistema nervoso autônomo (neuropatia autonômica cardiovascular) e sensitivo (neuropatia periférica), ao sistema geniturinário (disfunção erétil e sexual feminina), ao sistema digestivo (insuficiência renal). Tais doenças compartilham da mesma fisiopatologia, causada, principalmente, pelo dano neural encontrado no paciente com DM. Os tipos de diabetes mais frequentes são DM do tipo 1, DM do tipo 2 e DM gestacional.

O termo tipo 1 indica a destruição das células beta que leva ao estágio de deficiência absoluta de insulina, sendo necessária a sua administração para prevenir a cetoacidose (Tavares et al., 2013). Entretanto, a condição de cetoacidose leva a sintomas de poliúria (urinar em excesso), polifagia (fome excessiva), polidipsia (sede excessiva), cansaço, anorexia, náuseas e vômitos que agravam a desidratação (Barone et al., 2007). O DM do tipo 1 é mais frequentemente diagnosticado em crianças, adolescentes e, em alguns casos, em adultos jovens, afetando igualmente homens e mulheres (*Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2017).

O termo tipo 2 é usado para designar uma deficiência relativa da insulina, ou seja, quando há a resistência à ação do hormônio, associado ao defeito da sua secreção, sendo tal fato observado com menos intensidade quando comparado com casos de DM do tipo 1 (Tavares et al., 2013). Casos de DM tipo 2 não chegam ao estado de cetoacidose, sendo a administração insulínica apenas para obter-se o controle do quadro glicêmico (*Ministério da Saúde Brasileiro*, 2006). Os pacientes com DM do tipo 2 geralmente apresentam excesso de peso ou condição diabética por hereditariedade (Tavares et al., 2013). O rastreamento de pacientes com DM do tipo 2 é feito com a análise dos seguintes fatores: idade superior a 45 anos, quadro pré-diabético, histórico familiar, raça/etnia de alto risco para DM (negros, hispânicos ou índios), mulheres com

<sup>1</sup>Hormônio produzido pelo pâncreas responsável por metabolizar a glicose fornecendo energia para as células

<sup>2</sup>Refere-se ao conjunto de consequências que ocasionam e caracterizam uma doença



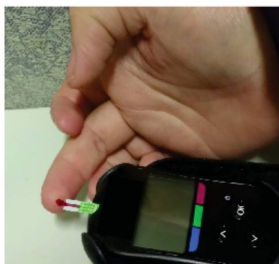


Figura 2.4: Paciente realizando auto exame com o auxílio de um glicosímetro. Fonte: o autor.

diagnóstico prévio de DM gestacional, histórico de doença cardiovascular, hipertensão arterial, síndrome dos ovários policísticos e sedentarismo (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

O DM gestacional, como o próprio nome diz, é o DM manifestado durante o período de gestação. Durante a gravidez a hiperglicemia da paciente possui intensidade variável, e esta resolve-se no pós-parto, entretanto o quadro retorna em grande parte dos casos (Ministério da Saúde Brasileiro, 2006). Fatores que contribuem para o DM gestacional são: idade materna avançada, excesso de peso, histórico familiar, crescimento fetal excessivo, histórico de aborto, síndrome dos ovários policísticos e baixa estatura (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

O diagnóstico do DM é realizada por meio do exame de sangue que mede a taxa de glicemia no sangue do paciente. Caso haja alteração, o especialista solicitará exames de glicemia em jejum (nível de glicose sanguínea em jejum de 8 a 12 horas), teste oral de tolerância a glicose (curva glicêmica), glicemia casual (sem padronização do tempo antes da última refeição) e hemoglobina glicada (Ministério da Saúde Brasileiro, 2006). Também deve-se levar em consideração os fatores de suspeita que são denominados "quatro P's": poliúria, polidipsia, polifagia e perda inexplicada de peso (Tavares et al., 2013). Caso os resultados e sintomas indiquem o DM, o paciente deve procurar um especialista em endocrinologia para o tratamento.

O tratamento de pessoas com DM do tipo 1 está relacionado a injeção de doses diárias de insulina, para que os níveis de glicose estejam sempre em níveis considerados normais (Tavares et al., 2013). Já o tratamento de indivíduos com DM do tipo 2 geralmente são feitos através de medicamentos específicos para necessidade de cada paciente.

É necessário que o paciente possua sempre o controle dos valores de glicose no sangue, e para realizar a auto medição dos níveis glicêmicos existem aparelhos eletrônicos que auxiliam nesse processo. Atualmente existem métodos invasivos, semi-invasivos e não invasivos de estimar a quantidade glicemia no paciente com da doença. O método invasivo mais conhecido atualmente é o auto exame como o auxílio de um glicosímetro (Figura 2.4). Para a obtenção da glicemia, o paciente realiza a punção dos dedos da mão, coloca uma amostra de sangue sobre a uma tira reagente. O glicosímetro interpreta a reação química e indica o valor glicêmico em  $mg/dL$  ou  $mmol/L$  (Negrato, 2012).

O método semi-invasivo trata-se de um sensor (Figura 2.5) de monitoramento contínuo, que o paciente fixa em seu braço que realiza leituras constantes da glicemia. Quando o paciente deseja visualizar os valores glicêmicos, ele aproxima o aparelho eletrônico do sensor e este mostra os dados coletados. Este sensor possui um tempo de vida útil e deve ser trocado a cada 14 ou 15 dias.

O desenvolvimento de novas técnicas de monitoramento da glicose, não invasivas, tem sido alvo de diversas pesquisas. Exemplo é o desenvolvimento de monitor de glicose via pulso de luz (espectroscopia) totalmente não invasivo (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017; Ferrari, 2008).



Figura 2.5: Método de leitura glicêmica semi-invasivo. Fonte: (FreeStyle Libre, 2019)

A prevenção do DM está relacionada com a adoção de hábitos de vida saudáveis, como a prática de exercícios físicos regular, moderação no consumo de álcool, abandono do tabagismo, acrescido ou não do tratamento farmacológico (Tavares et al., 2013).

## 2.2 NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA

Segundo (Foss-Freitas et al., 2008) a Neuropatia é uma das importantes complicações crônicas da DM tipo 1 e confere aumento significativo na morbimortalidade de pacientes com a doença. A Neuropatia Diabética (ND) ou Polineuropatia Diabética, por sua vez, é um termo utilizado para designar lesões nos nervos acometidos pela alta taxa de glicemia, abrangendo um grupo de alterações relacionadas ao envolvimento estrutural e funcional de fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas, que podem ser reversíveis ou permanentes (Tschiedel et al., 2014), levando a diversos sinais e sintomas clínicos e/ou subclínicos. Tais sinais e sintomas se sobrepõem na maioria dos casos, o que torna difícil a classificação individual de cada dano nervoso, uma vez que ND pode atingir tanto as fibras do SNA quanto o sistema nervoso periférico (Vinik, et al. 1992).

A Neuropatia Autonômica Diabética (NAD) é a neuropatia que acomete o SNA podendo atingir vários órgãos. Entre as principais alterações clínicas da NAD estão as funções cardiovascular, gastrointestinal, geniturinária, e a resposta pupilar (Ferrari, 2008). O diagnóstico da NAD é realizado através da avaliação de funções autonômicas através dos métodos recomendados por (Vinik et al., 2003), como segue:

- **Avaliação da Função Autonômica Cardiovascular:** a Neuropatia Diabética Cardiovascular (NAC) tem como consequência o acometimento neural autonômico que controlam a funcionalidade do coração (Kudat et al., 2006), resultando em anormalidade no controle da frequência cardíaca e dinâmica vascular (Ferrari, 2008). É caracterizada por taquicardia em repouso, hipotensão ortostática e baixa variabilidade da frequência cardíaca, demonstrando uma alteração na capacidade de adaptação do sistema cardiovascular em situações de stress, exercício e sono (Vinik e Ziegler, 2007; Boulton et al., 2005). Para complementar o diagnóstico são feitos testes de *Ewing* que avaliam reflexos cardiovasculares (respiração profunda, ortostatismo e valsalva) (Ewing et al., 1985).
- **Avaliação da Função Autonômica Gastrointestinal:** a Neuropatia do Trato Gastrointestinal (NTG) envolve o esôfago, o estômago, a vesícula biliar, o cólon e o esfíncter anal, e os sintomas em geral tardios. Indivíduos com NTG possuem movimentação intestinal extremamente lenta, desenvolvendo constipação grave, podendo também apresentar quadros de diarreia (Foss-Freitas et al., 2008). A avaliação de pacientes com gastroparesia ocasionado pela neuropatia inclui o controle glicêmico, histórico de medicações em uso, endoscopia, manometria e cintilografia (Foss-Freitas et al., 2008).



- Avaliação da Função Autonômica Geniturinário: a disfunção autonômica geniturinário está relacionado a disfunção dos órgãos reprodutivos e o sistema urinário. Os primeiros sintomas estão relacionados a sensibilidade na região vesical. Em homens os sintomas são disfunção erétil e ejaculação precoce, já nas mulheres o sintomas são diminuição do libido e da lubrificação vaginal (Foss-Freitas et al., 2008). A avaliação inclui a análise do histórico sexual do paciente, histórico de medicações em uso, distúrbios hormonais, distúrbios psicológicos e atividade sexual (Foss-Freitas et al., 2008).
- Avaliação da Função Pupilar: pacientes com NAD podem apresentar reflexo foto motor mais lento quando a pupila é estimulada, a avaliação da função pupilar pode detectar alterações na dilatação ou na contração das pupilas decorrente de alterações nas inervações simpática e parassimpática (Foss-Freitas et al., 2008). Exames de videopupulografias ou fotografia das pupilas são realizadas por especialistas, averiguando se há mesmo disfunção pupilar. O tamanho, a forma e a reatividade da pupila têm sido usado como indicadores de função neurológica em pacientes com lesão cerebral, como é feito em exames para detectar a NAD, e a detecção precoce é essencial para permitir terapia apropriada (Ferrari, 2008).

De acordo com (Foss-Freitas et al., 2008) o tratamento das NAD é essencialmente sintomático, com uso de medicamentos específicos para cada caso, controle da glicemia e monitorização da hipoglicemia, mudanças no estilo de vida, incluindo dieta e exercício.

### 2.3 PUPILOMETRIA DINÂMICA

A pupilometria é uma técnica que consiste em estudar o comportamento da pupila, avaliando o sistema nervoso autônomo por meio do registro da reação da pupila à luz. Esta avaliação é imprescindível no exame neurológico de um paciente. Mudanças no tamanho pupilar, assimetria e reação fraca ou ausente podem indicar lesões no SNA, uma vez que o estado da pupila em repouso sugere a atividade simpática, enquanto que a mudança no tamanho da pupila em resposta a um estímulo luminoso é predominantemente parassimpática (Ferrari, 2008; Fotiou et al., 2000; Meeker et al., 2005).

Existem dois tipos de pupilômetros: estático e dinâmico. O pupilômetro estático mede somente o diâmetro da pupila e não estimula a reação pupilar. Já o pupilômetro dinâmico estimula a pupila com um *flash* de luz de uma intensidade e duração pré estabelecidas (Ferrari, 2008). (Meeker et al., 2005) fizeram uma comparação entre o uso de pupilômetros (estático e dinâmico) e o exame manual, além de analisar a variabilidade do exame manual e pupilométrico em relação ao tamanho da pupila e a habilidade de detectar a reação pupilar. Os resultados demonstraram que o erro foi maior na medida do diâmetro da pupila para o exame manual que na medida feita pelo pupilômetro. Duas fontes de imprecisão das medidas pupilares manuais são: a dificuldade em obter-se uma medida exata devido ao *hippus* pupilar e a inconsistência da medida do diâmetro da pupila entre examinadores. Portanto, o pupilômetro serve como um padrão quantitativo que soluciona ambos os problemas.

Para realizar a pupilometria dinâmica tem-se a aquisição de um vídeo do comportamento da pupila quando estimulada por um *flash* luminoso. As imagens são feitas em um ambiente escuro, com o auxílio de uma câmera infravermelha, para que seja registrado o comportamento em todo o processo de aquisição, ou seja, antes e depois do estímulo ser disparado. Sem interferência luminosa, a pupila dilata em sua condição normal máxima, e ao ser disparado o *flash*, ela contrai até sua condição normal mínima. Após o *flash* e sem novo estímulo de luz, a pupila volta a dilatar. O comportamento pode ser observado na Figura 2.6 onde o eixo *x* representa o tempo

em segundos e o eixo y o raio da pupila em *pixels* durante aquisição de pupilometria. Após um estímulo luminoso, é possível observar a reação decrescente do raio pupilar atingindo a sua máxima constrição, e ao decorrer dos segundos a curva torna-se crescente demonstrando a re-dilatação da pupila.

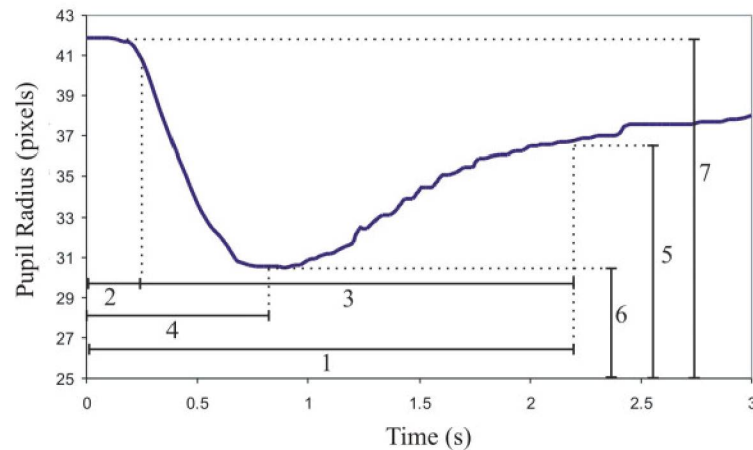


Figura 2.6: Curva de variação do raio da pupila em função do tempo. Fonte: (Ferrari et al., 2010)

Uma vez tendo os valores do raio da pupila durante a aquisição das imagens, é possível calcular parâmetros e métricas propostos por (Fotiou et al., 2000), (Ferrari, 2008) e (Ferrari et al., 2010), sendo alguns parâmetros extraídos do comportamento da curva pupilar (itens ilustrados na Figura 2.6):

1. Tempo de latência para o alcance de *plateau* - indicando o tempo que leva para a pupila alcançar 75% do seu raio máximo.
2. Tempo de latência para o início da constrição - indica o tempo que leva para o início da diminuição do raio pupilar.
3. Duração da constrição - indica o tempo em que a pupila mantém sua diminuição de raio.
4. Tempo de latência para maior constrição - indica o tempo que leva para a pupila alcançar sua maior constrição.
5. Raio da pupila no alcance de *plateau*.
6. Raio da pupila para máxima constrição.
7. Raio da pupila para a máxima dilatação.
8. Latência para re-dilatação - indica o tempo que leva para a pupila dilatar após seu estado de maior constrição.
9. Duração da dilatação - indica o tempo em que a pupila ficou dilatada entre dois intervalos de estimulação (experimentos com mais de um *flash* luminoso).

A partir destes parâmetros tem-se as seguintes relações:

- A. Razão P/I para a máxima dilatação - indica o percentual de dilatação da pupila em relação a íris.



- B. Razão P/I para a máxima constrição - indica o percentual de constrição da pupila em relação a íris.
- C. Razão P/I para o *plateau* - indica o percentual do *plateau* da pupila em relação a íris.
- D. Amplitude do reflexo pupilar - indica a capacidade de constrição e dilatação da pupila após o *flash*.
- E. Velocidade média de constrição - indica o quão rápido é a reação da pupila ao se constrirem após o *flash*.
- F. Velocidade média de dilatação - indica o quão rápido é a recuperação da pupila após a sua máxima constrição.

A pupilometria é uma técnica que pode ser aplicada em diversas áreas, podendo atuar como forma de diagnóstico para doenças como: depressão, Alzheimer, diabetes, alcoolismo, miastenia grave, câncer, esclerose múltipla, entre outras (Ferrari, 2008). Uma aplicação interessante da pupilometria é a avaliação de emoções para o neuromarketing, a fim de entender a mente de consumidores (Ungureanu et al., 2017) e também para analisar o perfil psicológico de pessoas frente situações de estresse (Barros, 2018).

## 2.4 DIAGNÓSTICO AUXILIADO POR COMPUTADOR (CAD)

A análise computadorizada está presente em diversas áreas, seja na engenharia ou na medicina, hoje o papel do computador tornou-se fundamental para o auxílio de atividades complexas que necessitam de precisão e de funcionamento automático. Neste contexto é que muitos exames e diagnósticos dependem direta e indiretamente da utilização de *softwares* e *hardwares* específicos para cada situação.

Alguns exames médicos são realizados por meio da aquisição de imagens de Raio-X, Ultrassom, Tomografia Computadorizada, Mamografia e Ressonância Magnética. Pesquisas que envolvem o Processamento Digital de Imagens (PDI) vêm para auxiliar na identificação de anormalidades e prover ao especialista métricas que podem representar padrões relacionados a uma doença, e até mesmo auxiliar no diagnóstico. Tais pesquisas e sistemas desenvolvidos se enquadram nos sistemas CAD, visto que o processamento computadorizado e automático de dados torna-se uma segunda opinião para especialistas, auxiliando na interpretação, visando a melhoria na precisão e consistência do diagnóstico de determinada doença (Doi, 2005).

A abordagem para sistemas CAD consiste em uma metodologia que prevê achados de lesões ou anormalidades em uma imagem, estimando a probabilidade de um diagnóstico. (Doi, 2005) destaca que de forma geral os sistemas CAD possuem tecnologias envolvidas para detecção de anormalidades, quantificação para características na imagem, processamento e classificação das características consideradas normais e anormais para determinada doença, avaliação das imagens semelhantes às de lesões desconhecidas e por último a observação do desempenho de acordo com métricas estabelecidas no estudo. A importância dos sistemas CAD é dada pelo fato de que eles podem ser aplicados em todas as modalidades de imagens médicas, considerando que é possível o imageamento de todas as partes do corpo e em todos os tipos de exames.

## 2.5 PROCESSAMENTO DIGITAL DE IMAGENS

Com o advento da tecnologia, tornou-se fundamental captar, armazenar e processar imagens. Para que as imagens, pudessem ser transmitidas por diversos meios, houve a necessidade padronizá-la, de forma que fosse compreendida em computadores, câmeras fotográficas,

smartfones, surgindo assim a imagem digital. Converter uma imagem para o meio digital significa transferir os elementos que a compõem em elementos representativos de cada fragmento original. O menor elemento de uma imagem digital é o *pixel*, identificado pela intensidade de nível de cinza e as cores correspondentes. Uma vez armazenados por códigos identificáveis por dispositivos, podem ser apresentados em tais por meio de monitores de vídeo ou impressoras. O código de cada *pixel* é armazenado em bits. As imagens digitais são descritas pelo número de *bits* para representar a quantidade de cores possíveis para cada *pixel* (Balan, 2009).

A imagem para ser representada no meio digital deve ser submetida ao processo de amostragem. A amostragem consiste na divisão do plano em uma grade  $x$  e  $y$ , onde  $x$  e  $y$  são números inteiros, a Figura 2.7 ilustra o processo. Uma imagem pode ser definida como uma função bidimensional  $f(x, y)$ , em que  $x$  e  $y$  são coordenadas espaciais, e qualquer par de coordenadas  $(x, y)$  é chamada de intensidade ou nível de cinza da imagem neste ponto. Quando  $x$ ,  $y$  e os valores de intensidade  $f$  são quantidades finitas e discretas, denomina-se então a imagem digital. A imagem digital é composta de um número finito de *pixels*, com localização e valor específico (Gonzalez e Woods, 2010).

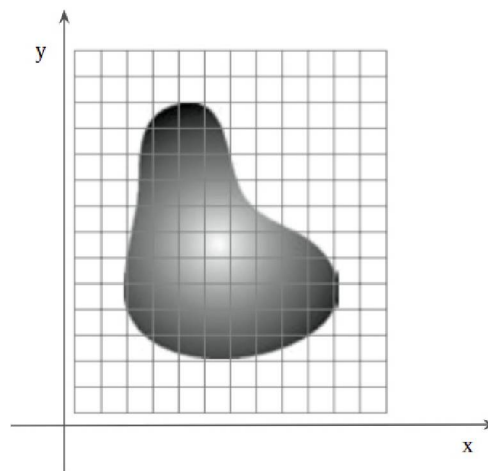


Figura 2.7: Amostragem em uma imagem digital. Fonte: (Gonzalez e Woods, 2010)

O processamento de imagens digitais envolve procedimentos normalmente expressos sob forma algorítmica (Filho e Neto, 1999). O PDI pode ser definido como a manipulação de uma imagem e está relacionado a correção de suas distorções, degradações e ruídos introduzidos nela durante o processo de imageamento. As etapas que envolvem o PDI são: aquisição, pré-processamento, segmentação, análise e reconhecimento. A aquisição refere-se a obtenção das imagens. O pré-processamento visa a melhora da qualidade da imagem e a adequação para as fases posteriores de processamento. E a análise é a etapa onde as imagens são interpretadas.

### 2.5.1 Pré Processamento de Imagens

De acordo com (Miljkovic, 2009) o Pré Processamento de Imagens é o termo utilizado para as operações nas imagens no nível mais baixo de abstração. Essas operações, por sua vez, não aumentam a quantidade de informações da imagem, mas reduzem, se a entropia for a característica analisada. O objetivo principal do pré processamento é a melhoria dos dados de imagens que possuem distorções indesejadas, ou que possuem algum recurso a ser aprimorado, tornando os elementos refinados relevantes para a próxima etapa do processamento e/ou a análise das informações contidas nas imagens.



Em uma imagem digital, um objeto corresponde a vizinhança de *pixels*, que possuem intensidade igual ou similar. Métodos de pré processamento consideram vizinhanças de *pixels*, que quando distorcidos representam um novo valor de sua vizinhança. Ao aplicar um método de pré processamento, deve-se considerar sempre quais características são relevantes para a análise das informações. (Krig, 2016) compara o pré processamento de imagens como a normalização matemática de um conjunto de dados, então, se os dados não estão ajustados para análise, os resultados podem ser insatisfatórios no momento da segmentação e extração das características desta imagem. Dentre alguns métodos de pré processamento, tem-se: recorte, aplicação de filtro, ajuste de intensidade, equalização do histograma, definição do limiar de intensidade e detecção de bordas (Miljkovic, 2009).

O recorte da imagem é a primeira etapa do pré processamento, pois partes irrelevantes podem ser descartadas, e somente a parte de interesse será considerada. A aplicação de filtros nas imagens tem como função efetuar operações nos *pixels*, utilizando uma matriz de convolução, permitindo na saída nova vizinhança de *pixels*. Alguns exemplos de filtragem em imagens são o borramento de objetos, suavização de ruídos e destaque de bordas. O ajuste de intensidade se dá pelas transformações realizadas com o valor de intensidade do *pixel*. Já a equalização do histograma de uma imagem se dá pela alteração na distribuição dos valores dos níveis de cinza em um histograma. O limiar de intensidade pode definir objetos de acordo com a intensidade do *pixel*, separando o que está em primeiro plano (*foreground*) e segundo plano (*background*). Bordas em uma imagem corresponde a vizinhança de *pixels* que indica a mudança de abrupta de intensidade. Métodos de detecção de bordas são funções que apontam a tal mudança de gradiente (Miljkovic, 2009).

Uma vez definidas as técnicas de pré processamento nas imagens, é necessário considerar os critérios de separabilidade entre os objetos em uma imagem, sendo esta a próxima etapa do PDI: a segmentação dos objetos.

### 2.5.2 Segmentação e Detecção de Objetos

Para os humanos a técnica de reconhecimento de objetos em uma imagem é trivial, pois identificam objetos que a compõem independente do conhecimento da cena. A segmentação é um processo complexo que tenta traduzir para o computador um processo cognitivo extremamente sofisticado feito pela visão humana. Para o sistema de visão humana o conceito de segmentação está relacionado a agrupamentos através da proximidade, similaridade e continuidade das imagens captadas. Em suma, a segmentação de uma imagem consiste em subdividi-la em suas partes ou objetos constituintes. De maneira geral, a segmentação automática é uma das tarefas mais difíceis do PDI (Gonzalez e Woods, 2010).

A técnica de segmentação é vista como o principal estágio do processamento automatizado, e como uma das atividades mais complexas no PDI. É a partir dela que são extraídos os objetos e entidades de interesse utilizados para o processamento e posterior classificação, descrição, contagem e reconhecimento (Balan, 2009). Os algoritmos que aplicam técnicas de segmentação baseiam-se em uma das propriedades básicas de valores de níveis de cinza: descontinuidade e similaridade.

A abordagem da descontinuidade consiste em dividir uma imagem com base nas mudanças bruscas de intensidade, como bordas, linhas e pontos isolados. Em geral utiliza algoritmos de filtro passa alta nas imagens (Figura 2.8(a)). Já na abordagem de similaridade, há a divisão da imagem em que regiões sejam semelhantes de acordo com um conjunto de critérios predefinidos (Figura 2.8(b)) (Gonzalez e Woods, 2010).

Ao possuir os objetos segmentados da imagem original, a próxima etapa é a extração das características e classificação destes objetos em categorias de forma automática. É nesse

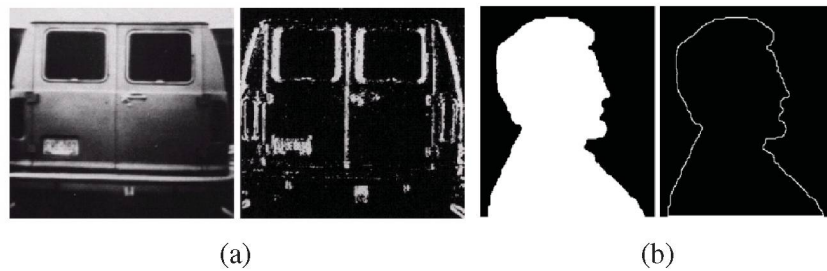


Figura 2.8: Técnicas de segmentação: (a) segmentação por descontinuidade e (b) segmentação por similaridade. Fonte: (Gonzalez e Woods, 2010)

âmbito que a aprendizagem de máquina vem ganhando destaque, estando intimamente ligada a visão computacional e o reconhecimento de padrões.

## 2.6 APRENDIZAGEM DE MÁQUINA (*MACHINE LEARNING*)

### 2.6.1 Reconhecimento de Padrões

A visão computacional é o campo da computação que estuda maneiras de extrair informações dos objetos de uma imagem. Atua juntamente com o PDI, analisando imagens para obter um resultado próximo do conhecimento humano. Em outras palavras, a visão computacional é o processo de modelagem e replicação da visão humana utilizando recursos de *hardware* e *software*, compreendendo uma cena 3D a partir de imagens 2D em termos das propriedades das estruturas presentes na cena. O reconhecimento de objetos é uma das principais funções ligadas à visão computacional e está intimamente ligado ao reconhecimento de padrões. Um objeto pode ser definido por seus padrões de textura, cor, forma, dimensão, entre outros. O reconhecimento individual destes padrões pode caracterizar um objeto como um todo, ou seja, ser definido como uma classe. Uma classe de padrões é uma família de padrões que compartilham entre si propriedades em comum.

O reconhecimento de padrões por máquinas envolve técnicas de atribuição de padrões às suas respectivas classes de forma automática e com a menor intervenção humana possível (Gonzalez e Woods, 2010), um exemplo disto é a utilização de algoritmos de aprendizagem de máquina para a classificação de objetos. Ao extrair informações de uma imagem, é necessário analisar tais propriedades com o auxílio dos algoritmos de aprendizado de máquina, estimando um padrão em um novo exemplo, a partir do aprendizado previamente adquirido. Entretanto o aprendizado de máquina sofre limitações, pois ao determinar a qual classe um objeto pertence é necessário a extração da melhor representação possível, e isso envolve um trabalho cauteloso nas áreas de engenharia e design (LeCun et al., 2015). Existem dois tipos de aprendizagem de máquina: a supervisionada e a não-supervisionada. A supervisionada utiliza dados com a classe previamente especificada, enquanto que a não-supervisionada utiliza a técnica de aprendizagem sem o atributo classe (esse tipo de aprendizado utiliza técnicas de agrupamento ou regras de associação).

A tarefa de um algoritmo classificador é organizar os objetos entre diversas categorias pré definidas. Em geral, os classificadores tendem a construir modelos a partir dos dados de entrada (Tan et al., 2009). Alguns exemplos utilizam métodos baseados em árvores de decisão, baseado em regras, máquinas de vetor suporte, Bayesianos e redes neurais artificiais, ajustando um modelo apropriado para o relacionamento entre o conjunto de atributos e o rótulo da classe dos dados de entrada. Este processo é comumente chamado de treinamento. O modelo gerado pelo algoritmo de aprendizagem deve se adaptar bem aos dados de entrada e prever corretamente



os rótulos das classes de registros que nunca viu antes. Portanto, o objetivo chave do algoritmo é construir modelos com alta capacidade de generalização.

Em problemas de classificação tem-se o conjunto de treinamento e o conjunto de testes. O conjunto de treinamento consiste em registros cujos rótulos conhecidos devem ser fornecidos, sendo então utilizado para construir modelos de classificação. O conjunto de testes consiste em registros cujo os rótulos das classes são conhecidos, porém não participam do conjunto de testes. Esse conjunto é aplicado ao modelo criado pelo conjunto de treinamento. O desempenho de um classificador é dado pela quantidade de instâncias (do conjunto de testes) que foram classificadas corretamente, assim é obtida a acurácia do modelo, dada pelo percentual de acertos. A partir das instâncias de teste classificadas é construída uma matriz de confusão, ilustrada na Figura 2.9 indicando quais foram classificadas corretamente, e em casos incorretos, qual rótulo recebeu.

		Predito	
		Classe 1	Classe 2
Verdadeiro	Classe 1	VP	FN
	Classe 2	FP	VN

Figura 2.9: Matriz de confusão. Fonte: o autor.

Casos Verdadeiros Positivos (VP) e Verdadeiros Negativos (VN) representam os casos em que as instâncias foram classificadas corretamente a partir do modelo gerado no treinamento. Casos Falsos Negativos (FN) e Falsos Positivos (FP) representam as instâncias classificadas incorretamente. Com a matriz de confusão é possível analisar a distribuição de acertos do classificador.

Classificadores lineares prevêm uma classe por meio de uma função que delimita uma separação através de um hiperplano entre elas. Problemas em reconhecimento de imagens requerem uma função que não seja sensível a mudanças de posição, orientação e iluminação de objetos, ainda mais quando tratam-se de imagens onde são considerados apenas aspectos relevantes nela, produzindo características invariantes importantes para a discriminação de um objeto na cena (LeCun et al., 2015). E neste contexto, há muitos estudos relacionados à extração de características de forma automática introduzindo os conceitos de *Deep Learning* (DL).

Sistemas que utilizam o aprendizado de máquina, são usados não somente nos sistemas de visão computacional, mas também em diversas áreas como a transcrição da fala em texto, classificação de notícias, classificação de produtos de acordo com interesses do consumidor, classificação de resultados relevantes em uma pesquisa (LeCun et al., 2015), entre outros.

### 2.6.2 *Deep Learning*

O *Representation Learning* (aprendizagem da representação) é um conjunto de métodos que aprendem automaticamente as representações necessárias para detecção e classificação (LeCun et al., 2015) de um objeto. (LeCun et al., 2015) define os métodos de DL como métodos de *Representation Learning* com múltiplos níveis de representação, obtidos pela composição de módulos simples, não lineares, que transformam a representação de um nível (dados brutos) para um nível mais abstrato.

A diferença entre os métodos de aprendizagem de máquina e os de DL, é que algoritmos de aprendizagem de máquina buscam por uma única função que possa gerar um resultado esperado. Já em DL os métodos aprendem uma função  $f$  por meio de composições de funções. Cada função  $f$  tem como entrada um vetor de dados  $x_i$ , gerando como saída o próximo vetor



$x_{l+1}$ . O índice  $l$  refere-se aos *layers*, ou seja, as camadas da rede. Cada função faz o uso de um conjunto de parâmetros denotados por  $W_l$ , definido a partir dos dados de funções  $l + 1$ . A saída sempre será uma nova entrada para cada camada, assim tem-se a composição de  $L$  funções, ou  $L$  camadas (Ponti e Costa, 2018). A função é mostrada na Equação 2.1, onde  $x_1$  representa os dados de entrada.

$$f_L(\dots f_2(f_1(x_1, W_1), W_2)\dots), W_L) \quad (2.1)$$

A profundidade da composição das funções permite aprender uma sequência de funções que transformam vetores mapeando-os de um espaço para o outro, até atingir o resultado desejado. A hipótese da DL é que com o número de camadas  $L$ , espaços com alta dimensionalidade e dados suficientes para definir  $W$  para todo  $l$ , é possível capturar o escopo das relações originais, encontrando a representação mais adequada para a classificação desejada (Ponti e Costa, 2018).

Para entender o funcionamento do DL é necessário saber como funciona a montagem de uma rede neural simples. Em arquiteturas neurais cada neurônio representa a probabilidade da entrada pertencer a uma determinada classe. Em suma, cada neurônio  $j$  processa uma imagem de entrada na forma  $w_j^t x + b$ . Caso o vetor de entrada possuísse 4 valores, o neurônio  $j$  seria representado pela Equação 2.2.

$$w_j^t x + b_j = (w_1^t x + b_1) + (w_2^t x + b_2) + (w_3^t x + b_3) + (w_4^t x + b_4) \quad (2.2)$$

No caso representado existe apenas uma camada e o valor resultante do neurônio  $j$  é *score* da rede neural para a classe  $j$ . Assim o valor gerado pelo produto vetorial somado aos *bias* (representado por  $b$  trata-se de um elemento que serve para aumentar o grau de liberdade para o ajuste dos pesos obtidos) aplica-se uma função de ativação para a classificação. A função de ativação utilizada é a *softmax*, pois os valores obtidos são normalizados para o intervalo 0 e 1 (Ponti e Costa, 2018). A probabilidade de predizer  $y$  como pertencente a uma classe  $c$ , dada uma imagem  $y$ , um conjunto de pesos  $w$ , e os *bias* relativos ao neurônio da classe  $c$ , é definida como mostra a Equação 2.3.

$$P(y = c|x; w_c; b_c) = softmax(w_c^t x + b_c) \quad (2.3)$$

A arquitetura discutida é ilustrada na Figura 2.10, onde no primeiro caso tem-se a arquitetura considerando apenas um valor como entrada, e no segundo caso um vetor como entrada.

De acordo com (Ponti e Costa, 2018) ao invés da utilização de uma imagem como entrada por vez, utiliza-se um conjunto, denominado *batch*. Assim é usado uma notação matricial e a combinação linear calculada pelos neurônios é dado na Equação 2.4.

$$X.Y + b \quad (2.4)$$

Considerando imagens com tamanho  $25 \times 25$  *pixels* e um conjunto de 50 imagens,  $X$  representa uma matriz em que cada linha é uma imagem e a quantidade de linhas representa o conjunto (*batches*) de imagens de entrada. Assim a dimensão da matriz  $X$  é  $625 \times 50$ .  $W$  é uma matriz de pesos com os quais as imagens serão transformadas. A saída desejada, para cada imagem, é a probabilidade para cada classe  $c$ . Considerando  $c = 10$ , a matriz  $W$  terá 10 colunas,

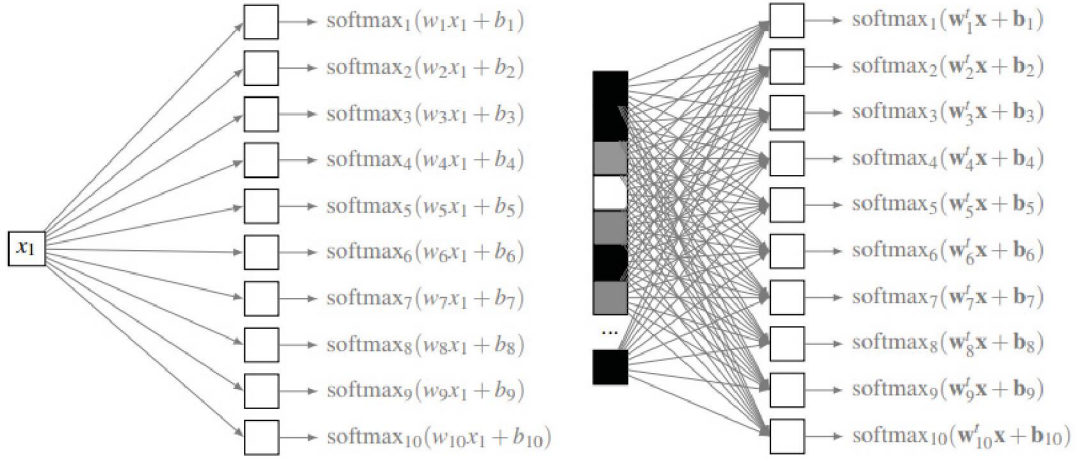


Figura 2.10: Rede neural simplificada. Fonte: (Ponti e Costa, 2018).

representando a probabilidade classe, e 625 linhas, representando os pesos de um neurônio.  $b$  é um vetor de *bias* utilizado para as 50 imagens. O processo é mostrada na Equação 2.5.

$$\begin{bmatrix} x_{0,0} & x_{0,1} & x_{0,2} & \dots & x_{0,624} \\ x_{1,0} & x_{1,1} & x_{1,2} & \dots & x_{1,624} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{49,0} & x_{49,1} & x_{49,2} & \dots & x_{49,624} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} w_{0,0} & w_{0,1} & \dots & w_{0,9} \\ w_{1,0} & w_{1,1} & \dots & w_{1,9} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{9,0} & w_{9,1} & \dots & w_{9,9} \end{bmatrix} + [b_0 \ b_1 \ \dots \ b_9] \quad (2.5)$$

Ao aplicar a função de ativação *softmax* para obter os resultados de classificação, obtém-se um resultado de forma matricial  $Y$ . A saída será uma matriz de 50 linhas e 10 colunas, ou seja, para cada imagem do *batch*, tem-se as probabilidades para as 10 classes, como mostram as Equações 2.6 e 2.7.

$$Y = \text{softmax}(X.Y + b) \quad (2.6)$$

$$Y = \begin{bmatrix} w_{0,0} & w_{0,1} & \dots & w_{0,9} \\ w_{1,0} & w_{1,1} & \dots & w_{1,9} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{49,0} & w_{49,1} & \dots & w_{49,9} \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

$Y$  terá bons resultados se os parâmetros  $W$  e  $b$  foram adequados ao problema. Algumas funções são responsáveis por realizar o cálculo do perda da qualidade da predição de acordo com os parâmetros do modelo. Nesta função é necessária a análise dos exemplos rotulados com suas classes verdadeiras (Ponti e Costa, 2018). Na fase de treinamento esses parâmetros são inicializados de forma aleatória, o algoritmo carrega o *batch* de imagens e ajusta os parâmetros para essas imagens. Essa etapa é repetida até que o erro de classificação se estabilize.

O DL faz o uso da composição das funções, onde além da função já existente, mais camadas (*layers*) são adicionadas entre a entrada e a saída da rede. As camadas intermediárias são denominadas *hidden layers* ou camadas ocultas. A Figura 2.11 mostra uma rede neural totalmente conectada (*Fully Connected*) onde há 2 camadas entre a entrada e a saída, que

geram representações intermediárias antes da classificação. A predição desejada será dada pela composição apresentada pela Equação 2.8.

$$y = f(x) = f_3(f_2(f_1(x_1; W_1; b_1), x_2; W_2; b_2), x_1; W_3; b_3) \quad (2.8)$$

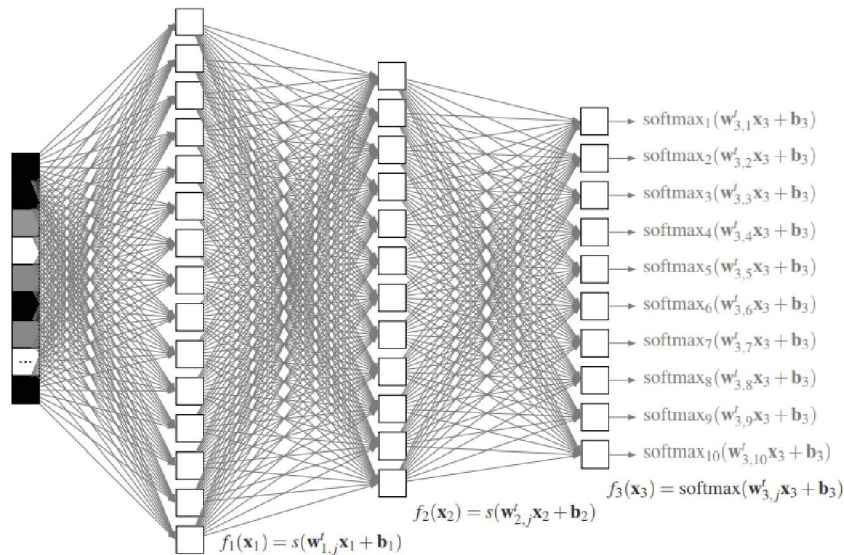


Figura 2.11: Arquitetura de DL com dois *hidden layers*. Fonte: (Ponti e Costa, 2018)

A função utilizada nas camadas intermediárias é a função retificadora linear (ReLU) por facilitar o processo de treinamento.

#### 2.6.2.1 CNNs (Convolutional Neural Networks)

Para a extração da representação em imagens tem-se as *CNNs* (Convolutional Neural Networks), que são projetadas para o processamento de dados para múltiplos vetores (1D: sinais e sequências, 2D: imagens, 3D: vídeos ou imagens volumétricas) (LeCun et al., 2015). O que caracteriza esse tipo de rede são as camadas convolucionais. Essa rede possui adicionalmente a etapa de *pooling*, que é responsável por reduzir a dimensionalidade espacial das representações (Ponti e Costa, 2018).

As *CNNs* são usadas geralmente para o processamento de imagens, pois a convolução permite realizar a filtragem em estrutura bidimensional. No exemplo da rede mostrada na Seção 2.6.2, a informação espacial é desprezada, pois as imagens de entrada foram vetorizadas, perdendo a relação de vizinhança entre os *pixels*. É esse tipo de informação que as *CNNs* tentam capturar em suas camadas convolucionais. Na camada convolucional cada neurônio é um filtro aplicado a uma imagem de entrada, e cada filtro é uma matriz de pesos. Cada filtro (neurônio) dessa camada irá processar a imagem e produzir uma transformação dessa imagem por meio de uma combinação linear dos *pixels* vizinhos.

Ao realizar a convolução, são processadas as informações locais utilizando cada posição  $(x, y)$  como centro - denominada campo receptivo. Seus valores são usados como entrada para o filtro  $i$  com parâmetros  $w_i$ , produzindo um único valor para o *pixel* no mapa de características  $f(i, x, y)$ . A Figura 2.12 ilustra o processo.

Alguns termos são empregados nas *CNNs*, sendo: passo (*stride*) utilizado quando ocorre mais de uma convolução na imagem, gerando imagens cada vez menores; mapa de características (*feature map*) a saída de cada neurônio da camada convolucional. Os mapas gerados pelos filtros



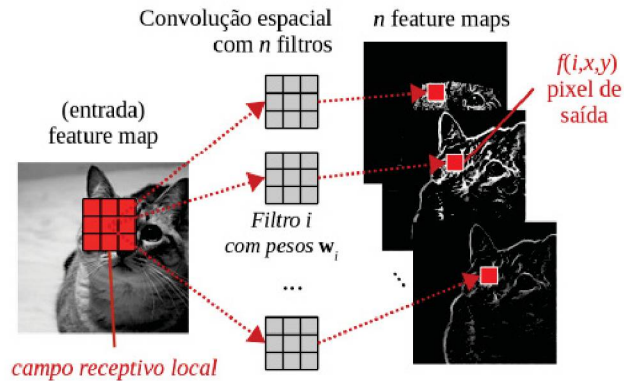


Figura 2.12: Etapa de convolução em uma CNN. Fonte: (Ponti e Costa, 2018)

da camada são empilhados formando um tensor, cuja a profundidade é igual ao número de filtros. Esse tensor servirá de entrada para a próxima camada; *pooling* que é utilizado na redução da dimensionalidade das *features map* ao longo da rede. O *pooling* tem como função diminuir o custo computacional, pois a profundidade dos tensores vai aumentando ao longo da rede, e também gerando uma composição de banco de filtros de multi resolução que processa imagens em diferentes espaços e escalas.

Na Figura 2.13 tem-se a ilustração de uma CNN, de uma imagem em RGB (*Red, Green, Blue*), com resolução  $64 \times 64$  pixels. A dimensão do filtro neste caso é definido como  $5 \times 5$ , e a quantidade de filtros nessa camada será 4. Como trata-se de uma imagem com 3 canais de cores, tem-se 4 filtros de  $5 \times 5 \times 3$ . Essa camada produzirá um tensor com 4 *feature maps*. Já a segunda camada contém 5 filtros  $3 \times 3 \times 4$  que filtram o tensor da primeira camada, produzindo um novo *feature map* com tamanho  $64 \times 64 \times 5$ . As funções de ativação são representadas pelos círculos após as convoluções na imagem (Ponti e Costa, 2018).

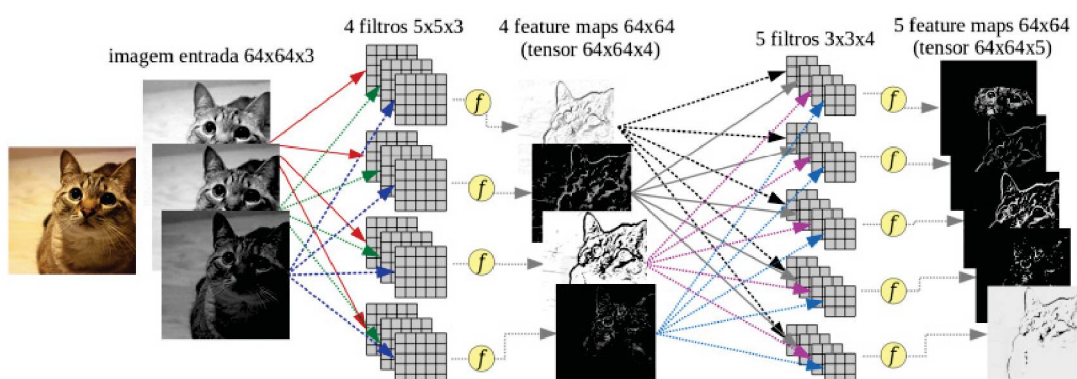


Figura 2.13: Ilustração esquemática do funcionamento de uma CNN com duas camadas convolucionais. Fonte: (Ponti e Costa, 2018)

#### 2.6.2.2 YOLO (You Only Look Once)

Como citado anteriormente, no reconhecimento de padrões é realizada a extração de características para que haja a classificação de um objeto na imagem. As CNNs aprendem a



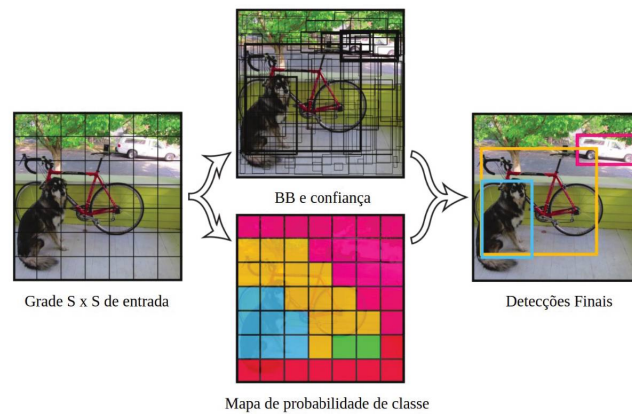


Figura 2.14: Detecção da YOLO utilizando *bounding boxes*. Fonte: (Redmon et al., 2016)

representação do objeto na imagem, gerando ao final um mapa de características de determinado objeto/classe, que servirá de modelo para a sua detecção. Este processo torna-se custoso quando o método realiza a extração das características por meio de janelas deslizantes na imagem, pois são inúmeras as predições geradas dadas as possibilidades de regiões nas imagens. Assim é que (Redmon et al., 2016) propõe a *YOLO* que realiza o processo de detecção com o uso de *bounding boxes* (BB), sendo elas caixas delimitadoras que ficam espalhadas sob a imagem, obtendo-se então os valores de confiança de pertencimento do objeto detectado a classe vista no processo de treinamento (Redmon et al., 2016), o processo é ilustrado a Figura 2.14.

A rede divide a imagem em uma grade  $S \times S$ , onde cada célula da grade prediz o BB, sendo o resultado composto por cinco valores: coordenadas  $x$  e  $y$  (pontos centrais do BB), dimensões  $h$  e  $w$  (altura e largura), e a confiança gerada pelo cálculo do *IoU* (vide Seção 2.6.3.1). Na Figura 2.14 é possível ver os BB correspondentes ao cachorro (azul), bicicleta (amarelo) e ao carro (rosa). Uma vez a rede treinada para classificar tais objetos, ao estimar inúmeros BB, retorna com maior probabilidade os BB demarcados.

(Redmon e Farhadi, 2016) propõem uma segunda versão da *YOLO* visando o aumento da precisão e da velocidade nas detecções, utilizando-se do conceito de *anchor boxes* para a definição dos BB. As *anchor boxes* são caixas delimitadoras específicas que auxiliam na agilidade da predição da região onde encontram-se os objetos (BB). (Lucio et al., 2019) propõem uma arquitetura baseada na rede *YOLO v2* para a detecção da região da íris e periocular (ao redor dos olhos) nas imagens.

### 2.6.2.3 RetinaNet

A *RetinaNet* (Lin et al., 2017) é uma rede unificada composta por uma rede principal (*backbone*) e duas sub-redes de tarefas específicas. O *backbone* é composto pela *Feature Pyramid Network* (FPN) sobre a arquitetura da rede *ResNet*. A *ResNet* é responsável por gerar um mapa de características convolucionais da imagem de entrada e a FPN é responsável por gerar uma pirâmide de mapas de características em várias escalas. Para esse *backbone*, a *RetinaNet* anexa duas sub-redes, uma para classificação de *anchor boxes* e outra para regressão de *bounding boxes*, a partir de *anchor boxes*.

## 2.6.3 Métricas para avaliação de detecção de objetos

Para avaliação das detecções realizadas por um método de detecção de objetos em específico, são definidas algumas métricas capazes de indicar a sua performance. Algumas

competições estabelecem critérios para essa avaliação, um exemplo é a de (Everingham et al., 2010), que visa avaliar a qualidade dos objetos detectados por meio da curva *Precision versus Recall* e *Average Precision*. Para entender melhor os conceitos destas avaliações é necessário entender outras métricas, como a *IoU*.

### 2.6.3.1 *IoU*

O termo *IoU* vem do inglês *Intersection over Union* que significa interseção sobre a união. Essa medida é baseada no índice de *Jaccard* ((Padilla et al., 2020)) que avalia a sobreposição entre dois *bounding boxes* (BB) - conjunto de coordenadas que delimitam um objeto no plano da imagem. Para o cálculo do *IoU* requer-se um BB verdade e um BB predito. O BB verdade é chamado de *ground truth*, onde por sua vez é delimitado por meio da anotação manual de um ou mais especialistas. O BB previsto geralmente é resultado da predição da classificação de um algoritmo, que ao varrer a imagem encontra os padrões do modelo gerado e o classifica de acordo com os critérios definidos. A Figura 2.15 ilustra o *IoU* entre os BB verdadeiro e previsto.

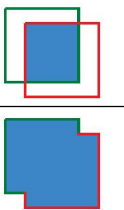
$$IoU = \frac{\text{area of overlap}}{\text{area of union}} = \frac{\text{área de sobreposição}}{\text{área da união}}$$


Figura 2.15: Cálculo do *IoU*. Fonte: (Padilla et al., 2020)

O valor é o percentual da área da sobreposição pela área da união dos dois BB. Percebe-se que quanto maior o valor da interseção, mais o índice aproxima-se de um, indicando a qualidade da detecção do objeto por parte de um algoritmo.

### 2.6.3.2 *Verdadeiro Positivo, Falso Positivo, Falso Negativo e Verdadeiro Negativo*

Na seção 2.6.1 foram expostos os critérios para a definição de VP, FP, FN e VN. Entretanto tais valores são considerados de forma distinta para a detecção de objetos nas imagens. Os casos VP são aqueles aos quais o índice *IoU* são maiores ou iguais a um limiar pré definido ( $IoU \geq \text{limiar}$ ), onde a detecção é considerada correta. Os casos FP são os casos aos quais o índice de *IoU* é menor que o limiar ( $IoU < \text{limiar}$ ), sendo a detecção considerada incorreta. Os casos FN tratam-se das verdades fundamentais não detectadas. Já os casos de VN não se aplicam aos cálculos dos parâmetros que avaliam a performance de um algoritmo de detecção, pois são inúmeras as possibilidades de BB que não devem ser detectados em uma imagem ((Padilla et al., 2020)).

Na competição de (Everingham et al., 2010) os limiares de *IoU* para as detecções VP são de 0,5, ou seja, objetos detectados com o índice *IoU* acima de 0,5 tem sua detecção considerada correta. Entretanto em algumas aplicações é importante que haja qualidade e precisão na hora da detecção, onde o limiar de *IoU* deva ser superior a 0,5, mas isso depende de cada caso.

### 2.6.3.3 *Recall, Precision, F-Score e Average Precision*

O valor gerado pelo cálculo da *Precision* indica a capacidade de um modelo computacional em identificar os objetos relevantes (Equação 2.9). Se um modelo possui o valor de

*precisão* alto significa que os objetos detectados realmente são relevantes, ou seja, uma baixa incidência de FP.

$$Precision = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{TP}{\text{todas as detecções}} \quad (2.9)$$

Já o *Recall* é a capacidade de um modelo encontrar todos os casos relevantes (Equação 2.10), ou seja, quantos casos relevantes foram selecionados nas detecções. Se um modelo possui o valor de *recall* próximo a um significa que a taxa de objetos verdadeiros são realmente encontrados, tendo uma baixa incidência de FN.

$$Recall = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{TP}{\text{todas as verdades}} \quad (2.10)$$

O *F-Score* é a medida de precisão de um teste definido pela média harmônica ponderada do *Precision* e *Recall* de um teste (Equação 2.11). Ao atingir sua maior pontuação em 1, significa que os valores de *Precision* e *Recall* tem desempenho perfeito.

$$F - Score = 2 * \frac{precision * recall}{precision + recall} \quad (2.11)$$

De acordo com (Padilla et al., 2020) outra forma de avaliar os dados de *Precision* e *Recall* é por meio da observação da curva *Precision versus Recall*, pois a confiança vai se alterando na iteração dos casos analisados e assim altera-se a curva do gráfico. Percebe-se que aumentar os valores de precisão, a área da curva aumenta consequentemente (Figura 2.16). Tais curvas são demoninadas de *Average Precision (AP)*.

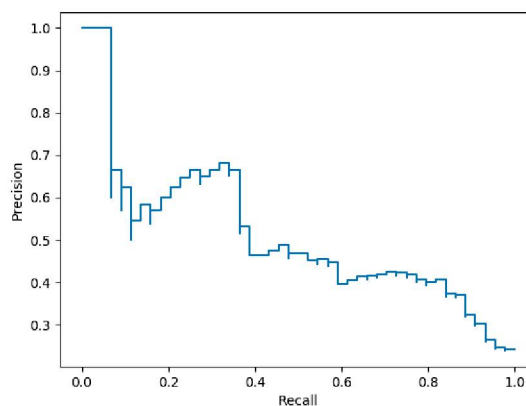


Figura 2.16: Gráfico de relação de *precision* e *recall* para a detecção de objetos. Fonte: (Pedregosa et al., 2011)

Neste capítulo foram vistos os conceitos necessários para o andamento e entendimento desta pesquisa. O próximo capítulo abordará os trabalhos que aplicaram alguns destes conceitos, utilizando-os para o desenvolvimento da pupilometria dinâmica como objeto de estudo.



### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo apresenta alguns trabalhos existentes na literatura que visam a identificação de padrões anômalos da resposta da pupila utilizando a análise da pupilometria dinâmica (PD) a fim de auxiliar no diagnóstico de doenças relacionados ao SNA. O objetivo deste estudo é a investigação de métodos utilizados pelos autores, especialmente no que se refere a técnica de extração do raio da íris e da pupila e as métricas usadas em PD, bem como aspectos que serviram de influência e modelo de experimentação para esta pesquisa.

Como existem diversos trabalhos na literatura sobre a aplicação de PD como objeto de estudo para o auxílio ao diagnóstico de doenças neurológicas, optou-se nesta pesquisa, pela abordagem de trabalhos que realizaram a análise de PD em pacientes com diabetes, uma vez que esta pesquisa visa a análise da PD em pacientes com DM com e sem NAC. Além disso, alguns outros trabalhos são citados considerando o fato da relevância que a análise da PD tem para a comunidade científica, na tentativa do desenvolvimento de soluções CAD para o acesso ao SNA de forma não invasiva.

A seção 3.1 apresenta alguns trabalhos relacionados a PD. A seção 3.2 mostra um comparativo entre os trabalhos apresentados, apontando algumas considerações em relação ao estudo dos trabalhos relacionados.

#### 3.1 METODOLOGIAS DE PD PARA AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO

(Ferrari, 2008) propôs a investigação da resposta da pupila em pacientes com diabetes com e sem NAC, com e sem Neuropatia Periférica Diabética (NPD) e o estudo da correlação da glicemia atual do paciente e a resposta da pupila. Para a PD, foi desenvolvido um sistema de aquisição de imagens por meio de estímulos luminosos para a região dos olhos com LEDs infravermelhos e de luz branca. O sistema estava integrado a um cone de alumínio em que o paciente posicionava seu olho para a captura onde os estímulos luminosos eram acionados, e assim o comportamento da pupila era gravado com uma câmera acoplada junto ao cone. A pesquisa foi feita com 41 indivíduos com diabetes e 22 sem. Os critérios de inclusão desta pesquisa foram de pacientes de 18 a 80 anos com DM do tipo 1 ou 2. Os critérios de exclusão foram pacientes que possuíam insuficiências renal, hepática e pulmonar, doença neurológica, arritmias cardíacas e voluntários que estivessem recebendo tratamento médico que influenciasse as funções pupilares. Antes da aquisição das imagens, os voluntários permaneciam 2 minutos em um ambiente totalmente escuro para que a pupila atingisse a máxima dilatação. Dois tipos de experimentos foram realizados: um com a captura de 3 s com apenas um *flash* com duração de 10 ms, e outro com o disparo de 25 *flashes* de 10 ms intercalados em 1 segundo durante 30 s, a 30 fps. O método utilizado para a detecção de íris e pupila foi proposto por (Rovani, 2006) que aplica os métodos *Canny* para detecção das bordas e a transformada de *Hough* para a detecção de padrões circulares na imagem. As métricas analisadas neste estudo foram: amplitude do reflexo (*pixels*), duração da constrição (*s*), latência do *plateau* (*s*), latência para a maior constrição (*s*), latência para constrição (*s*), razão P/I no *plateau*, razão P/I para a máxima constrição, razão P/I para máxima dilatação e velocidade de constrição (*pixels/s*). As técnicas estatísticas utilizadas foram *One-way ANOVA* e *post hoc* Bonferroni e apenas valores de *p* menores que 0.05 foram considerados como estatisticamente significativos. Para a condição experimental em pacientes com NAC ( $n = 8$ ), sem NAC ( $n = 33$ ) e pacientes sem diabetes ( $n = 22$ ), as métricas que apresentaram diferenças significativas observadas nos três grupos foram: amplitude do reflexo, razão P/I para máxima



dilatação, razão P/I para a máxima constrição e razão P/I no *plateau*. Entretanto não houve nenhuma diferença significativa entre os pacientes com e sem NAC. A correlação glicêmica com a PD foi avaliada por meio da condição experimental realizando-se o grampeamento da glicose em 4 pacientes sem NAC, em um ambiente controlado, variando o valor da glicemia de 5,7 – 4,5 mmol/L a 2,8 – 2,4 mmol/L. A glicose e insulina eram injetadas simultaneamente para o controle e manutenção dos níveis glicêmicos desejados, submetendo pacientes a estados de hipoglicemia, euglicemia e hiperglicemia. A cada estado era feita a condição de PD de 3 segundos. Ao final foi identificado que não houveram diferenças significativas nas métricas da PD nos três estados glicêmicos.

A condição experimental do registro do comportamento pupilar do trabalho de (Ferrari, 2008) foi utilizado em (Ferrari et al., 2010). Entretanto a análise foi feita acerca de um conjunto diferente de indivíduos, sendo 40 voluntários subdivididos em 16 saudáveis, 16 com DM e 8 com DM com NAC. Após os experimentos, as imagens passaram por um pré-processamento onde era realizada a remoção de pontos de luz decorrentes da iluminação infravermelha refletida no olho do paciente. As imagens passaram por um detector de bordas capaz de evidenciar os pontos de luz indesejados. Os pontos foram preenchidos de forma que na aplicação da nova máscara (imagem preenchida), fossem pouco perceptíveis na imagem original. A determinação dos raios da pupila e da íris se deu pela convolução de máscaras circulares (valores de 20 a 90 pixels) sobre as imagens, sendo o círculo definido aquele que obtivesse maior correlação com a pupila e a íris. Na comparação entre os indivíduos saudáveis e com DM as diferenças aparecem em: razão P/I para a máxima dilatação, razão P/I para máxima constrição, amplitude do reflexo, razão P/I em *plateau* e velocidade constrição. Para indivíduos saudáveis e com DM com NAC as diferenças apareceram apenas na latência para constrição. Para pacientes com DM com e sem NAC as diferenças apareceram somente em razão P/I para máxima dilatação.

O trabalho de (Wille et al., 2012) propôs a construção de um pupilômetro utilizando um suporte em uma caixa, onde o voluntário posicionava seu olho e realizava os procedimentos para aquisição. A iluminação por LEDs, diferente dos demais pupilômetros aqui abordados, era posicionada na lateral do olho, e não frontal. Os autores citam que desta forma não é necessária a remoção dos pontos de luz, como é feito no trabalho de (Ferrari et al., 2010), que a iluminação infravermelha ocasiona devido a sua incidência no olho do voluntário. Ainda acrescentam que, desta forma, seria possível utilizar as imagens de PD em outros estudos, uma vez que a estrutura da íris fica mais evidente. Seis indivíduos participaram deste estudo e a aquisição foi realizada em um período de 6 segundos, sendo 2 segundos para início do estímulo, 10 milissegundos para a estimulação e o restante do tempo para que a pupila retornasse a sua posição inicial. Para definir o diâmetro da pupila nas imagens adquiridas, primeiramente foi realizada a binarização da imagem, onde o limiar definido se dava pelo tom de cinza mínimo entre dois pontos máximos locais em uma projeção do histograma da imagem. A partir disso, foi aplicado o método *Canny* e calculado o centroide da imagem, em que os autores consideraram com centro da pupila. Do ponto central partiram-se semi-retas que visavam encontrar as bordas até então obtidas por *Canny*, mas o método nem sempre era capaz de definir as bordas da pupila. Assim, os autores aplicaram um método que seleciona a melhor correlação entre círculos formados com 3 ou mais pontos não colineares. As métricas obtidas foram: latência para máxima constrição, duração da constrição e amplitude do reflexo. Os autores não estabeleceram relações com os resultados obtidos.

(Yano et al., 2013) propõem a medição automática do reflexo pupilar e utilização das redes neurais artificiais para o reconhecimento de padrões dada as características da resposta pupilar de indivíduos com DM. A base de imagens utilizadas neste estudo é a mesma usada em (Ferrari et al., 2010). Entretanto a abordagem para a segmentação da região da pupila é distinta, sendo que o método consistiu na eliminação de pontos luminosos da imagem por meio

da análise de intensidade de vizinhança de *pixels*, ao encontrar tais pontos na imagem, os valores eram substituídos pelos valores de suas extremidades. Para a localização da pupila na imagem foi utilizado o método que a partir de três pontos não colineares podem-se definir uma única circunferência. Encontra-se uma região na imagem onde a soma dos valores de intensidade sejam mínimas, sendo a região uma janela retangular com as proporções da imagem. O ponto central desta janela é assumido como sendo o interior da pupila. Procura-se as bordas para direita, esquerda e para baixo, achando pontos das bordas, assim é definido a relação de equidistância entre os três pontos da borda. Os erros foram descartados através do cálculo da média móvel e foi aplicado um filtro gaussiano para minimizar as falhas. Como o método de detecção da pupila na imagem considera níveis de cinza, devido ao contraste das imagens, houveram algumas falhas na determinação do raio. Três características foram analisadas: raio máximo da pupila, raio mínimo da pupila, tempo total da contração. Os dados foram normalizados com o método *MinMaxScalar*. O classificador utilizado foi o MLP, com parâmetros experimentalmente definidos, sendo duas classes: 0 para sadios e 1 para pacientes com DM. 68 amostras serviram para treino e 17 para teste. Na classificação o erro obtido foi de 1,2%. Sensibilidade na validação de 87,5% e especificidade de 100%. A utilização de mais características na classificação poderia minimizar o erro. Tal estudo foi apenas para classificação de pessoas diabéticas e não diabéticas, não considerou a NAC.

O trabalho de (Ko et al., 2014) abordou o projeto de construção de um dispositivo para aquisição de imagens de PD e a análise do comportamento do pupilômetro em investigação da NA em pacientes com DM. O trabalho ainda propôs a avaliação do impacto da sensibilização da pupila com estimulação luminosa de diferentes intensidades (50 e 500 mcd) e cores (branca, vermelha, verde e azul). O equipamento era um óculos com uma câmera infravermelha e um difusor de luz posicionado de forma que os raios luminosos não gerassem ruídos (pontos de iluminação infravermelha) na imagem, fato que minimizaria as etapas de processamento posterior das imagens para a segmentação da região da pupila e da íris. O sistema desenvolvido realizava a captura a 76 *fps* e a duração da aquisição de PD foi de 15 segundos. Duas condições experimentais foram abordadas neste estudo: a primeira foi realizada com 46 indivíduos (10 com DM, 36 saudáveis) com PD de níveis de intensidade luminosa e cores distintas. A segunda condição experimental foi realizada com 368 pacientes, onde foi aplicado a PD apenas com iluminação branca e intensidade fixa. Após a coleta dos dados, as imagens passaram por processo de equalização do histograma e detecção de bordas. A segmentação da pupila foi realizada baseada por projeção de histograma. As métricas para este estudo foram: amplitude do reflexo, razão P/I na máxima dilatação, razão P/I na máxima constrição, razão P/I em *plateau*, latência para constrição, duração da constrição, latência em *plateau*, velocidade de constrição e velocidade de dilatação. Para a primeira condição experimental, os autores concluíram que as cores impactaram apenas em algumas métricas da PD, sendo: razão P/I para máxima dilatação, razão P/I em *plateau*, latência para máxima constrição e velocidade de dilatação. Nesta condição ainda os autores não realizaram a distinção por diagnóstico da DM. Para os experimentos de estimulação de iluminação branca com 368 amostras de PD, divididas entre pacientes saudáveis e com DM, foram observadas diferenças estatísticas em cinco métricas: diâmetro da pupila no escuro, máxima constrição, *plateau*, latência para constrição e velocidade de dilatação (restauração da pupila).

O trabalho de (Lerner et al., 2015) buscou avaliar se as alterações na resposta da pupila são úteis como ferramenta de triagem para a DM e a NAC. O estudo foi realizado com 384 indivíduos, sendo 213 com DM do tipo 2 e os demais saudáveis. Pacientes que possuíam condições neurológicas adversas como Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla ou lesões oculares como lesões na córnea, glaucoma e catarata foram excluídos da pesquisa. Os pacientes



foram submetidos ao teste de PD com a utilização de um óculos que realizava o estímulo luminoso para a captura do comportamento da pupila. Os pacientes permaneciam 2 minutos no escuro para que a pupila atingisse sua máxima dilatação. Logo após eram feitos os estímulos 20 vezes repetidamente durando em média 5 minutos. Os autores não citam como foi realizada a segmentação de íris e pupila das imagens de PD, apenas relatam que utilizaram um *software* em *LabView* que realiza a análise da pupila. As métricas analisadas neste estudo foram: amplitude do reflexo (*mm*), latência de re-dilatação (*s*), latência do *plateau* (*s*), latência para constrição (*s*), latência para máxima constrição (*s*), raio da pupila na máxima constrição (*R2*, em *mm*), raio da pupila na máxima dilatação (*R1*, em *mm*), razão  $R2 / R1$ . Com os resultados da PD, foram aplicados a média e o desvio padrão nos valores obtidos e as comparações estatísticas foram feitas com o *Test t* para amostras independentes. De acordo com o estudo, obteve-se fortes evidências sob as métricas amplitude de reflexo e o raio da pupila na máxima dilatação na comparação entre indivíduos com diabetes e saudáveis.

O trabalho de (Pinheiro et al., 2015) aborda o desenvolvimento de um dispositivo portátil e um método de teste de reflexo da pupila para detectar o teor alcoólico no sangue. No dispositivo desenvolvido, foi utilizado um sistema de iluminação da região dos olhos com LEDs de luz branca variando de 0 a 38 lux, posicionado a 3 centímetros do olho do paciente. Este sistema estava integrado a um óculos. Enquanto o sistema estimulava a dilatação e a contração da pupila, a iluminação no escuro era feita com LEDs infravermelhos de forma que não houvesse interferência luminosa durante a aquisição. O código para controle do sistema foi escrito em linguagem C++, tendo como entrada parâmetros relacionados a duração da captura e dos estímulos no olho do paciente. 40 voluntários participaram do experimento. O tempo de gravação foi de 50 segundos e a frequência da captura foi 30 *fps*. A cada 10 segundos de gravação um estímulo luminoso era disparado e permanecia aceso por 10 segundos. O valor do teor alcoólico foi medido com auxílio de um etilômetro. Para a segmentação da íris e da pupila foram utilizados os métodos *Canny* e a transformada de *Hough*. Após este processo as métricas extraídas foram: raio da pupila para a máxima dilatação, raio da pupila para a máxima constrição, amplitude do reflexo, latência para a constrição, duração da constrição e da dilatação. De acordo com os autores, na observação da métrica latência foi possível perceber que a presença de álcool no sangue produz uma queda na velocidade de reação da pupila. Estas métricas também serviram de entradas para os classificadores KNN e SVM a fim de classificar o estado alcoólico do paciente. Os resultados desta pesquisa mostraram que as características extraídas pelo sistema desenvolvido teve acurácia de 85,19% com o classificador SVM, classificando o estado alcoólico do voluntário.

(McAnany et al., 2018) propuseram o desenvolvimento de um aplicativo que realiza o estímulo do reflexo da pupila para *smartphone*. Além disso os autores avaliaram a resposta gerada nas imagens do aplicativo e a resposta de uma câmera de imagens IR (*ViewPoint EyeTrack System*) de padrão laboratorial. Quinze indivíduos saudáveis com idades de 19 a 65 anos participaram deste estudo. Duas métricas foram observadas neste estudo: o estado estacionário da pupila adaptado ao escuro e o estado após o *flash*. O experimento consistiu em dois *flashes*, sendo um de 3 segundos para promover a constrição pupilar e o segundo de 0,25 segundos para iluminar a pupila em sua re-dilatação. A distância entre o *smartphone* e o olho do indivíduo era de aproximadamente de 10 a 12 centímetros. Os resultados obtidos mostram correlações estatisticamente significativas entre as medidas de teste de IR e Sensitômetro. A análise de *Bland-Altman* indicou uma diferença média do reflexo pupilar de 6% entre esses dois métodos. Os resultados mostram concordância dos resultados fornecidos pelos dois métodos de testes (IR e Sensitômetro) e a possibilidade da utilização do *smartphone* na realização de tais testes.

(Tekin et al., 2018) visaram estabelecer uma normativa das respostas pupilares de indivíduos saudáveis por meio da idade com o uso de métricas de pupilometria dinâmica e

estática. O pupilômetro comercial (*Vision Monitor System* da *Metrovision*) foi utilizado para este estudo. O sistema deste equipamento realiza a medição da pupila em milímetros e também calcula as métricas pupilométricas de forma automática. 155 voluntários participaram desta pesquisa, com idades variando de 0 a 70 anos. Os autores dividiram os grupos de acordo com a década da idade do voluntário, estando divididos em pessoas de 0 a 10 anos, 11 a 20 anos, 21 a 30 anos, e assim por diante até a idade de 70 anos. As métricas de PD analisadas nestes estudo foram: amplitude do reflexo, latência para constrição e dilatação, duração da constrição e dilatação, velocidades de constrição e dilatação. Em relação as métricas de PD, achou-se uma correlação inversa e moderada da idade com as métricas: diâmetro da pupila no escuro, velocidade de constrição e dilatação da pupila. Assim pacientes com menos idade possuíam respostas mais rápidas e uma maior acomodação da pupila no escuro. A métrica latência de constrição teve uma correlação positiva e também moderada com a idade, ou seja, quanto mais idade, mais tempo demorava para a pupila do voluntário contrair. As demais métricas não apresentaram correlações estatisticamente significantes. O estudo ainda comparou o impacto das métricas da PD com o gênero dos participantes, concluindo que não houve correlação de acordo com o gênero feminino e masculino.

(Kumar et al., 2019) desenvolveram um dispositivo pupilômetro utilizando um suporte de *Virtual Box*, com circuito de LEDs brancos e de IR para aquisição de imagens de PD. Os autores propõem este suporte para que o exame de pupilometria fosse feito em qualquer ambiente, uma vez que a estrutura permite um isolamento da luz com a região dos olhos. Para o processo de segmentação da região pupilar é proposta a utilização do *software* Image J, que por meio dos quadros obtidos dos vídeos de PD, são aplicadas as funções de encontrar contornos, binarização, remoção de pontos de luz ocasionados pelas reflexões dos LEDs no olho e remoção de outros ruídos. Os autores não reportaram experimentos e nem relacionaram a PD com a avaliação de alguma doença.

### 3.2 RESUMOS DOS TRABALHOS APRESENTADOS EM PD

O resumo dos trabalhos apresentados pode ser observado na Tabela 3.1, mostrando quais foram os métodos para aquisição e detecção da região da íris e da pupila em imagens de PD, as características (métricas e parâmetros) utilizadas para análise do comportamento pupilar dos indivíduos, e por último os resultados obtidos. As características (métricas e os parâmetros) da PD são identificados conforme a ordem (indexação) abordada na Seção 2.3.

Os trabalhos apresentados mostram como são diversas as formas de abordagens e metodologias para a PD, visando o estudo da relação da resposta pupilar (RP) com doenças neurológicas, uma vez que a pupilometria dinâmica fornece o acesso ao SNA de forma não invasiva e facilitada quando refere-se a forma de análise e avaliação. Além disso, percebe-se nesses trabalhos também a construção de dispositivos pupilômetros capazes de realizar a estimulação da pupila e gravar o comportamento desta ao longo do tempo. Os dispositivos foram desenvolvidos para seus respectivos desígnios e de forma a facilitar a forma de aquisição nos voluntários. Ao longo do tempo percebe-se também a evolução da componentização dos pupilômetros construídos dada a evolução da tecnologia disponível no ano em que o estudo foi realizado. É possível ver também a utilização das técnicas de segmentação da região da pupila e da íris, em que a maioria utiliza abordagens convencionais de processamento digital de imagens (PDI) como as técnicas de limiarização, definição de contornos *Canny*, transformada de *Hough*, projeção de histograma, entre outros.

Em relação aos pupilômetros analisados, os trabalhos de (Ferrari, 2008) e (Ferrari et al., 2010) utilizaram um pupilômetro em forma de cone em que os voluntários precisavam



posicionar o seu olho sobre a extremidade do cone. Já (Wille et al., 2012) desenvolveram o dispositivo em forma de caixa com um encaixe para o olho do voluntário. Tais abordagens apresentam algumas limitações, que são a necessidade de um ambiente que deve prover suporte para apoiar o pupilômetro e um ambiente que não tenha interferências luminosas, uma vez que ao mexer minimamente a cabeça, a luz externa pode incidir para dentro do pupilômetro e prejudicar a aquisição no que se refere a estimulação da pupila e a qualidade das imagens adquiridas. Questiona-se também a possibilidade de locomoção e instalação desses dispositivos dentro de um ambiente hospitalar, ou seja, a portabilidade destes em ambiente não laboratorial. A partir do trabalho de (Ko et al., 2014) vê-se a utilização de uma estrutura em óculos para aquisição das imagens da PD, forma que facilita os experimentos uma vez que o dispositivo fica fixo na cabeça do voluntário e sendo um equipamento pequeno e portátil. (Kumar et al., 2019) usa a estrutura de um *Virtual Box*, que em seu uso comum, é uma estrutura para uso de aplicações de realidade virtual. Essa estrutura, por sua vez, cria um ambiente isolado no que se refere a iluminação, com vedação almofadada e ergonomicamente feita para a região dos olhos.

Em relação a segmentação das imagens com técnicas convencionais de PDI, vê-se que cada estudo trabalha em cima das imagens geradas nas suas próprias aquisições, tais técnicas entretanto, necessitam de um ajuste fino, necessitando de parametrização custosa de acordo com as imagens as quais está se trabalhando. Questiona-se o fato de aplicar novas imagens ao banco de imagens, onde os métodos propostos seriam capazes de fornecer o diâmetro da pupila e da íris, no sentido de que não existe um modelo computacional pré definido para detecção e segmentação desses objetos na imagem. As imagens utilizadas nos trabalhos são na sua maioria adquiridas nos espectro infravermelho, oriundas de vídeos com a resposta pupilar (RP) de baixa duração. Os vídeos operam em diversas taxas de aquisições, entretanto em sua maioria, operam a 30 *fps*.

Em relação aos trabalhos que realizam a avaliação da DM e da NAC ((Ferrari, 2008), (Ferrari et al., 2010), (Ko et al., 2014), (Lerner et al., 2015)) apresentaram resultados promissores no que se refere-se à comparação dos dados da PD entre voluntários saudáveis e pacientes com DM - independentemente da presença da NAC. Em pacientes com DM percebeu-se diferenças na métrica de amplitude do reflexo pupilar - que é definida pela capacidade que a pupila tem de se restringir e recuperar-se - ou seja, pacientes com DM possuem dificuldades de realizarem a constrição em relação aos pacientes saudáveis, tendo conseqüentemente a velocidade reduzida de constrição e dilatação. Entretanto os resultados obtidos em cada trabalho não são passíveis de comparação pois tratam-se de métricas relacionadas a observação da PD em pacientes clinicamente diferentes, a não ser pelo diagnóstico da DM e da NAC. Como no trabalho de (Lerner et al., 2015) que avalia pacientes com obesidade, hipertensão, intervalo grande de idade, e com duração de DM acima de 10 anos, tais fatos poderiam de alguma forma influenciar na resposta pupilar destes pacientes. Os trabalhos ainda não fazem a distinção de pacientes com DM do tipo 1 e do tipo 2.

A partir destas considerações é que se propõe uma abordagem da avaliação apenas em pacientes com DM do tipo 1 com e sem NAC, como forma de investigar se a presença da NAC é capaz de impactar na RP dos indivíduos analisados.

Tabela 3.1: Síntese dos trabalhos relacionados de análise da pupilometria dinâmica

Trabalho	Forma de Aquisição	Imagens	Deteção e Segmentação	Características	Resultados
(Ferrari, 2008)	Dispositivo em cone acoplado à uma câmera, sensibilização branca	Imagens de 63 voluntários, IR, 30 <i>fps</i>	<i>Canny</i> e transformada de <i>Hough</i>	1, 2, 3, 4, A, B, C, D, E e glicemia	Comparação entre as médias. Não houve diferença entre pacientes com e sem NAC e não houve correlação da PD com o valor glicêmica.
(Ferrari et al., 2010)	Dispositivo em cone acoplado à uma câmera, sensibilização branca	Imagens de 40 voluntários, IR, 30 <i>fps</i>	<i>Canny</i> e convolução de máscaras circulares	1, 2, 3, 4, A, B, C, D e E	Comparação entre as médias. Diferença entre pacientes com DM com e sem NAC em A.
(Wille et al., 2012)	Dispositivo em caixa, iluminação lateral, sensibilização branca e com difusor acrílico	Imagens de 6 voluntários, IR, 92 <i>fps</i>	Limiarização por projeção do histograma, <i>Canny</i> , cálculo do centroide, modelo de pontos não colineares	3, 4 e D	Não estabeleceram relações entre os dados obtidos.
(Yano et al., 2013)	Não aborda a construção de dispositivo pupilômetro	Imagens utilizadas em (Ferrari et al., 2010)	Eliminação dos pontos luminosos por intensidade de vizinhança, identificação de pontos não colineares	3, 6 e 7	Classificador MLP (classes com DM e sem DM), acurácia de 98,8%, sensibilidade de 87,5% e especificidade 100%.
(Ko et al., 2014)	Dispositivo em óculos, sensibilização nas cores verde, verde, vermelho e branca, intensidades de 50 e 500 mcd e difusor acrílico	Imagens de 46 voluntários para análise de cor e intensidade variáveis e 368 com definição única, IR, 76 <i>fps</i>	Deteção de bordas por projeção do histograma	1, 3, 4, A, B, C, D, E e F	Comparação entre as médias. Cores impactaram na PD em: 4, C, D e E. Distinção apenas entre saudáveis e com DM em: 4, A, B e E.

Tabela 3.1: Síntese dos trabalhos relacionados de análise da pupilometria dinâmica

Trabalho	Forma de Aquisição	Imagens	Deteção e Segmentação	Características	Resultados
(Lerner et al., 2015)	Dispositivo em óculos	Imagens de 384 indivíduos	Utilização de um <i>software</i> em <i>LabView</i> .	1, 2, 4, 6, 7, 8, 6/7 e D	Comparação entre médias. Distinção apenas entre saudáveis e com DM em: 7 e D.
(Pinheiro et al., 2015)	Dispositivo em óculos	Imagens de 40 voluntários, IR, 30 <i>fps</i>	<i>Canny</i> e transformada de <i>Hough</i>	3, 4, 6, 7, 9 e D	Classificador SVM com 85,19% de acurácia para determinação do estado alcoólico.
(McAnany et al., 2018)	Utilização da câmera de um <i>smartphone</i> e um <i>Eye Tracker</i> de padrão laboratorial	Imagens de 15 indivíduos, IR, 30 <i>fps</i> .	Utilização de um <i>script</i> em MATLAB	6 e 7	Comparação entre as médias. Diferença entre de 6% entre os métodos de captura do celular e IR.
(Tekin et al., 2018)	Pupilômetro comercial - <i>Vision Monitor System</i> da <i>Metrovision</i>	Imagens de 155 participantes saudáveis com idades de 0 a 70 anos, IR, 30 <i>fps</i>	Segmentação automática feito pelo pupilômetro	3, 4, 8, 9, D, E e F	Correlação inversa da idade para as métricas para pupila no escuro e velocidades. Correlação positiva da idade para latência de constrição.
(Kumar et al., 2019)	Dispositivo em óculos utilizando <i>Virtual Box</i>	Não aborda experimentação com voluntários, IR, 30 <i>fps</i>	Utilização do Image J, uso de funções detectoras de bordas, preenchimento e remoção de ruídos	Não cita	Não realiza avaliações acerca dos dados.



## 4 MÉTODO PROPOSTO

Este capítulo apresenta a metodologia utilizada para o desenvolvimento deste trabalho. O principal objetivo, como descrito na seção 1.1, é avaliar a resposta temporal da pupila exposta aos estímulos luminosos utilizando a PD, em pacientes com DM com e sem NAC. Para isso propõe-se o desenvolvimento de um pupilômetro, a aquisição de vídeos com a captura do comportamento da pupila em pacientes com DM do tipo 1 com e sem NAC, detecção de íris e pupila nas imagens obtidas e a análise estatística acerca dos parâmetros relacionados a pupilometria.

A Figura 4.1 mostra o fluxo dos métodos utilizados neste trabalho. Primeiramente foi desenvolvido um dispositivo que realiza a aquisição das imagens para a pupilometria. Após, foi dado o início da coleta de dados em indivíduos com DM selecionados para esta pesquisa. Com os quadros obtidos dos vídeos de PD foram realizadas as marcações manuais das regiões correspondente a íris e a pupila nas imagens. Assim foram aplicados e avaliados os métodos de detecção de duas *CNNs* com as imagens obtidas. Com os valores gerados (raios da pupila e da íris) então foram extraídas as métricas pupilométricas e a partir disso foi feita a análise do impacto da reposta pupilar com dados médicos coletados.

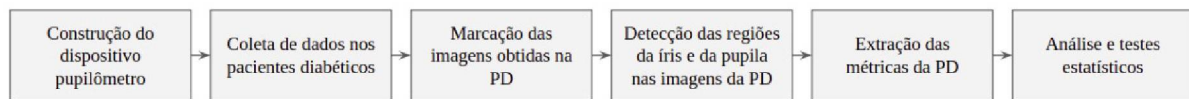


Figura 4.1: Metodologia utilizada para o desenvolvimento da pesquisa.

### 4.1 DESCRIÇÃO DO PUPILÔMETRO DESENVOLVIDO

O pupilômetro foi construído a partir de um esqueleto de um óculos de realidade virtual, para que a experiência do paciente durante a aquisição das imagens fosse confortável e para controlar a iluminação ambiente. O sistema é composto por uma *Raspberry Pi NoIR Camera V2* ((Raspberry Pi, 2018)) com 8 MP e 1080p, que realiza a captura de imagens no escuro com o auxílio de luminosidade infravermelha. Possui também um circuito de 6 LEDs com 5 mm de diâmetro, sendo 3 infravermelhos e 3 de iluminação branca. Os LEDs infravermelhos servem para realizar a iluminação em ambiente escuro no momento da captura da resposta da pupila, uma vez que a luz infravermelha é não visível e consequentemente não perceptível aos olhos, não havendo sensibilização pupilar. Os LEDs de luz branca servem para a estimular a constrição da pupila. O circuito que integra os LEDs ao sistema foi feito em placa de fenolite com conectores para tensão de 5V de controle para os LEDs infravermelhos e brancos. Para o controle do sistema foi utilizado uma *Raspberry Pi 3*, projetado por (Raspberry Pi, 2018). Prevendo os riscos das aquisições das imagens em condições não laboratoriais, foi necessária a construção de um sistema que funcionasse em ambiente externo e de forma autônoma, uma vez que os experimentos seriam feitos em pacientes no hospital. Para isso foi considerada a utilização de um banco de energia para a alimentação do sistema. As imagens são armazenadas em um *pen-drive* de 16GB conectado a *Raspberry Pi*. Para a comunicação de um dispositivo (*notebook*, *smartphone*, *tablet*, etc) quaisquer ao pupilômetro, foi utilizado um ponto de acesso de rede Wi-Fi acoplado a ele que transmitia os dados. Vale ressaltar que ao utilizar a própria rede Wi-Fi tem-se a possibilidade da utilização do dispositivo em hospitais que não provêm infraestrutura adequada e planejada para

tais equipamentos e tecnologia, como é o caso de muitos hospitais públicos no país. A Figura 4.2 ilustra os componentes utilizados para a construção do dispositivo pupilômetro.

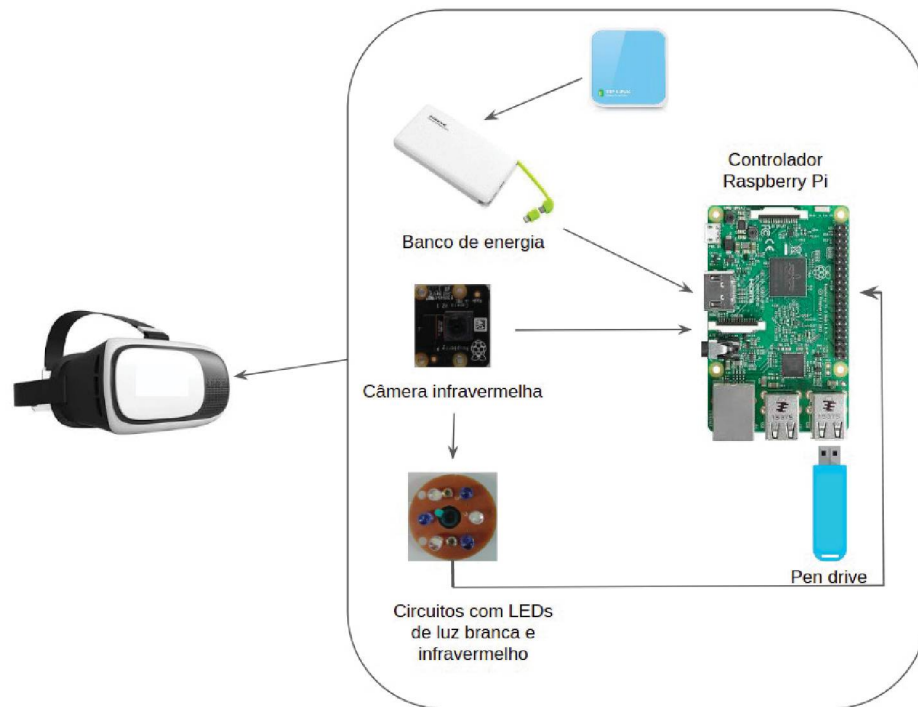


Figura 4.2: Componentes utilizados para a construção do pupilômetro.

Para o controle do comportamento do sistema foi desenvolvido um código em (Python, 2018) 3.6 como forma de serviço, utilizando a biblioteca *Flask* (The Pallets Project, 2018), acessível pelo IP e pela porta através da rede. Este serviço recebe requisições por meio do método GET do protocolo HTTP, chamando as funções do sistema, determinando a configuração do serviço, o controle do comportamento dos LEDs e da captura.

Para fins de visualização e organização dos arquivos durante o armazenamento das imagens, foi implementado junto ao serviço, um *template* em HTML com o auxílio do *framework* (Bootstrap, 2018) e a linguagem (PHP, 2018). Neste *template* é possível realizar o cadastro dos pacientes, e para cada aquisição é possível registrar a glicemia atual e o horário de captura. As informações são armazenadas em um arquivo texto dentro do diretório do paciente no dispositivo de armazenamento. Além da biblioteca *Flask*, foram utilizadas a (OpenCV, 2018) – para o armazenamento das imagens na memória, GPIO – para indicar os pinos de entradas dos LEDs conectado a *Raspberry Pi* e também acioná-los, e *picamera* – biblioteca para acessar as imagens da câmera, configurar o modo da imagem e a realização da captura.

A Figura 4.3 ilustra o funcionamento do pupilômetro desenvolvido. Ao ligar o dispositivo, o serviço em *Python* desenvolvido e o serviço *web* (Nginx, 2018) (que renderiza o *template* em HTML) são inicializados pelo sistema operacional (SO) (Raspbian, 2018), além disso o SO foi configurado para conectar-se automaticamente na rede fornecida pelo *Access Point*. E ao acessar o IP pelo navegador da *Raspberry Pi* é possível ter acesso o aplicativo *web* desenvolvido.

## 4.2 AQUISIÇÃO DE DADOS DOS PACIENTES

Após a aprovação do comitê de ética de pesquisa com seres humanos para a realização deste estudo (Apêndice A), os voluntários que preencheram os critérios de inclusão (identificados



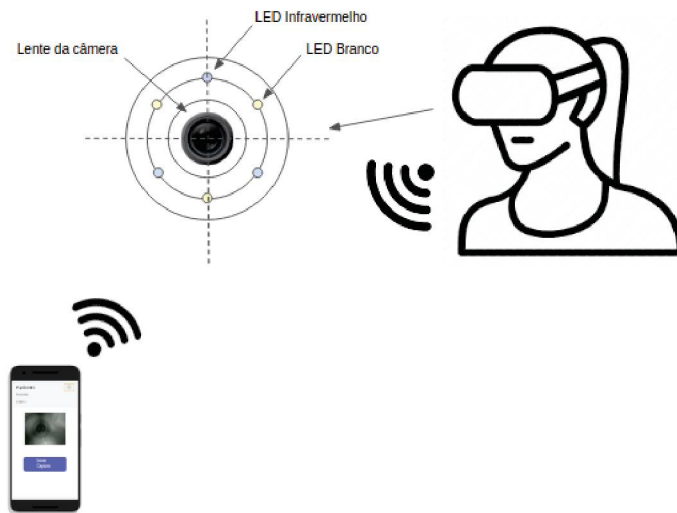


Figura 4.3: Esquema de funcionamento do pupilômetro desenvolvido.

durante consulta regular no ambulatório do Serviço de Endocrinologia e Metabologia Hospital de Clínicas da UFPR (SEMPR-HC)), foram convidados a assinar o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) (Apêndice B) e posteriormente realizar a avaliação de rotina, coleta dos dados clínicos, avaliação médica e realização da PD.

Os critérios de inclusão para este estudo foram o diagnóstico de DM tipo 1 com duração de pelo menos 5 anos e idade entre 18 e 50 anos. Os critérios de exclusão foram pacientes que já possuíam doenças oftalmológicas e que tiveram intervenção cirúrgica ocular prévia. A definição de escolha dos indivíduos com DM do tipo 1 está relacionada ao fato de que pacientes com DM do tipo 2 possuem maiores fatores de confusão para o diagnóstico da NAC, como comorbidades associadas. O tempo de doença de pelo menos 5 anos de duração é por que a partir deste período as complicações microvasculares começam a aparecer no paciente com diabetes, tendo como consequência danos neuronais, podendo implicar na resposta anômala da pupila.

A aquisição da PD ocorreu no SEMPR-HC, semanalmente, as quintas-feiras, pela manhã do horário de 08:00 às 11:00, no período de agosto a dezembro de 2019. Ao selecionar um voluntário que preencheu os critérios necessários para a participação nesta pesquisa, o paciente era encaminhado ao experimento com uma ficha contendo seus dados, que mais tarde foram catalogados em um protocolo de avaliação da neuropatia e pupilometria (Apêndice C). Após, era solicitado que o voluntário realizasse o teste de glicemia utilizando um glicosímetro, para que o dado da glicemia fosse registrada na momento da PD.

O óculos pupilômetro desenvolvido era colocado no paciente, de modo que a câmera de infravermelho pudesse capturar imagens apenas do olho direito, tratando-se então de um dispositivo pupilômetro monocular. Em seguida todas as luzes do ambiente eram apagadas e o paciente permanecia 2 minutos no escuro, de modo que a pupila atingisse uma dilatação máxima. Eram efetuados ajustes de posição e focalização da câmera, de modo que as imagens obtidas tivessem melhor qualidade. Nesta etapa de ajustes, que durou de 1 a 2 minutos, o olho era iluminado por LEDs infravermelhos para não sensibilizar a pupila do paciente, sendo a imagem visualizada na tela de um *smartphone* em tempo real. O modelo de *smartphone* utilizado foi um Xiaomi Mi 8 Lite, SO Android 9, 64GB de armazenamento e 4GB de RAM. Em seguida era aplicado um *flash* próximo ao olho direito do paciente, visando estimular a contração da pupila. Ao longo deste procedimento, as imagens da câmera de infravermelho foram transmitidas via



Wi-Fi para o *smartphone*, sendo então armazenadas em memória para análise e processamento dos dados adquiridos.

A intensidade luminosa emitida pelos LEDs infravermelho e branco é inferior a 100 Lux, de modo a eliminar a possibilidade de danos na retina do paciente (Jin et al., 1998). Além disto, o tempo de aplicação do *flash* de luz branca é na ordem de 10 milissegundos, o que minimiza ainda mais a possibilidade de danos na retina. O comprimento de onda da luz infravermelha, que fica permanentemente acesa ao longo dos testes, é de 915 nanômetro, sendo fortemente atenuado pelo humor aquoso, que bloqueia os comprimentos de onda acima de 700 nm. A distância da câmera foi posicionada a aproximadamente 3,5 centímetros ao olho do paciente. A câmera utilizada não possuía autofocus, assim o foi realizado o ajuste fino e manual na lente.

O experimento foi aplicado de duas a três vezes no mesmo paciente, sendo uma vez antes e outra após os exames de neuropatia realizados no ambulatório, com um intervalo aproximado de uma hora. O fluxo do experimento segue na Figura 4.4. A condição experimental se repetiu para garantir uma amostra maior de imagens e também para registrar as imagens de PD do paciente em estados glicêmicos distintos.

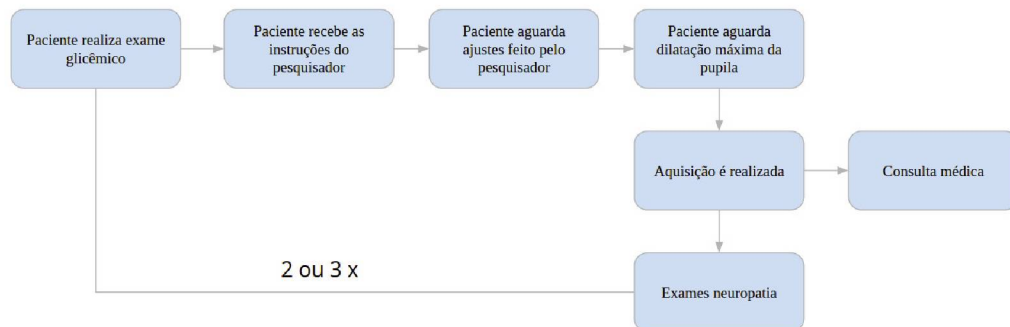


Figura 4.4: Fluxo da condição experimental de pupilometria realizado no paciente.

### 4.3 CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS COLETADOS

As características clínicas dos voluntários que participaram desta pesquisa seguem descritas na Tabela 4.1. A média e o desvio padrão são apresentados para os parâmetros de Idade, Duração do DM, IMC e HbA1c. 49 pacientes preencheram os requisitos definidos nos critérios de inclusão e participaram dos experimentos de PD realizado neste estudo. Os dados clínicos apresentados foram fornecidos pelo corpo médico por meio do protocolo de avaliação mostrado no Apêndice C.

Dos pacientes analisados, 22 foram diagnosticados com NAC a partir de resultados obtidos nos testes de Ewing (respiração profunda, ortostatismo, valsava e hipotensão ortostática), sendo adotados os critérios diagnósticos descritos na Tabela 4.2 (Boulton et al., 2005). De acordo com os exames oftalmológicos, 11 pacientes foram diagnosticados com Retinopatia Diabética no olho direito (olho em que foi realizada a aquisição da PD), sendo que 3 pacientes apresentaram diagnósticos para a NAC e retinopatia simultaneamente. Após a divisão dos grupos de acordo com as características clínicas dos pacientes, foram realizados os testes estatísticos a fim de verificar se havia diferença entre as médias de Idade, Duração do DM, IMC e HbA1c. Os testes mostraram que não houve diferenças estatísticas entre os grupos segundo esses parâmetros.

Parâmetros	Total	com NAC	sem NAC
Número de indivíduos	49	22	27
Idade (anos)	30,39 ± 08,18	28,41 ± 08,74	32,00 ± 07,46
Gênero (F/M)	22/27	9/13	13/14
Duração da diabetes (anos)	16,39 ± 08,22	15,82 ± 09,79	16,85 ± 06,85
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,89 ± 03,66	23,47 ± 03,70	24,22 ± 03,66
HbA1c (%)	09,12 ± 02,00	09,04 ± 02,00	09,19 ± 02,03
Retinopatia	11	3	8
Hipertensão	4	2	2

Tabela 4.1: Características clínicas gerais dos indivíduos correspondentes ao critério de inclusão

Classificação	Testes
Ausência de NAC	Todos os testes normais
Envolvimento precoce ou incipiente de NAC	Um teste anormal
Envolvimento definitivo ou estabelecido de NAC	Dois ou mais testes anormais
Envolvimento grave de NAC	Dois ou mais testes anormais e alteração da hipotensão ortostática

Tabela 4.2: Critérios de classificação para o diagnóstico da NAC. Fonte:(Boulton et al., 2005)

#### 4.4 MARCAÇÃO MANUAL DAS IMAGENS ADQUIRIDAS

Foram descartados experimentos de 4 pacientes devido a falhas na aquisição da PD, restando ao final imagens de 45 pacientes. Foram analisados 90 vídeos totalizando 13500 quadros da região do olho. A resolução das imagens foi de 640x480 *pixels* em escala de cinza. Foi realizado o processo de marcação manual das imagens por dois especialistas, delimitando as fronteiras correspondentes à íris e à pupila. Os dois especialistas tratam-se de estudantes da pós-graduação em Ciência da Computação e Visão Computacional da UFPR. Sendo eles: o doutorando Diego Lúcio (Especialista 1) e a mestrandia Beatriz Leandro Bonafini (Especialista 2).

As marcações foram definidas por pontos no plano da imagem que delimitam a região onde o objeto está localizado, denominado *ground truth*. O conjunto de todos os pontos marcados formam o que se chama de *bounding box* (BB). Devido ao tamanho da base adquirida, a marcação foi realizada em quadros intercalados em progressão de 3 imagens. Dos 150 quadros de uma captura, 50 foram marcados manualmente e utilizados. As imagens em que os pacientes piscaram ou quais a pupila e/ou a íris não ficaram visíveis, foram descartadas, resultando em 4264 imagens marcadas para análise.

O *software* utilizado durante o processo de marcação foi desenvolvido por (Tzutalin, 2015) e seu funcionamento é ilustrado na Figura 4.5. O sistema armazena as coordenadas que delimitam as regiões de interesse (ROI) de uma imagem, ou seja, para cada elemento que deseja-se marcar, o sistema grava o valor de *x* e *y* referente as coordenadas dos *pixels* delimitada pelo o usuário. Para cada ROI, o sistema atribui um rótulo à região marcada, indicando a classe que a ROI pertence. Neste casos as classes eram a pupila e a íris. Na Figura 4.5 é possível ver um exemplo região da íris e da pupila que foram marcadas.

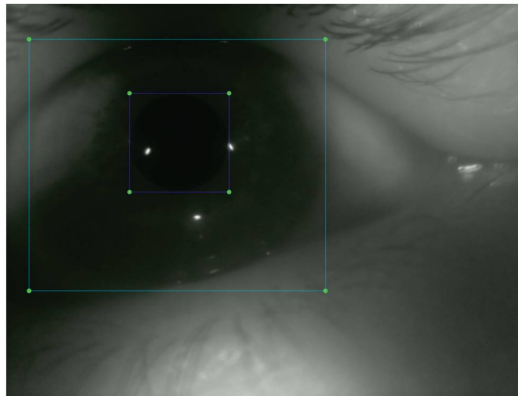


Figura 4.5: Processo de marcação manual das regiões da íris e da pupila.

A câmera estava a uma distância padrão de 3,5 centímetros do olho do paciente. Foi necessária a marcação da íris do paciente, a fim de adquirir a normalização da pupila em relação a íris. Isso foi definido, pois a cavidade ocular e o tamanho dos olhos dos pacientes eram diferentes, e se fosse considerado somente o tamanho da pupila para os cálculos pupilométricos, não haveria relação métrica única entre todas as imagens. Com a marcação dos dois especialistas foi feita a união entre as coordenadas, visando o senso comum entre as delimitações das ROIs. O cálculo da união é ilustrado na Figura 4.6.

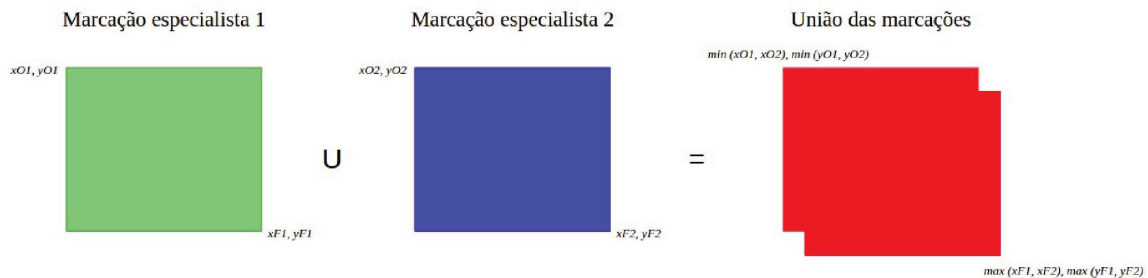


Figura 4.6: União entre as marcações realizada pelos especialistas.

Cada marcação é definida por pares de coordenadas mínimas e máximas indicando o início e o final do objeto no plano da imagem respectivamente.  $x_{O_n}$  e  $y_{O_n}$  indicam a coordenada de origem do objeto marcada por um especialista, e  $x_{F_n}$  e  $y_{F_n}$  a coordenada final. Para o cálculo da união entre as duas marcações então foram considerados para a origem os valores mínimos para  $x_O$  e  $y_O$  dos dois especialistas e para o final os valores máximos de  $x_F$  e  $y_F$ , restando ao final as coordenadas delimitantes do objeto no plano.

#### 4.5 DETECÇÃO DAS REGIÕES DE INTERESSE

Com as imagens de PD, propôs-se a avaliação das *CNNs* verificando se a detecção da pupila e da íris e as métricas pupilométricas calculadas pelo sistema proposto são concordantes com a marcações de um especialista. Duas imagens obtidas pelo pupilômetro desenvolvido podem ser observadas nas Figuras 4.7. A Figura 4.7(a) apresenta o estado da pupila de um paciente com DM em sua máxima constrição logo após o disparo do estímulo luminoso. A Figura 4.7(b) o momento em que a pupila se recupera e atinge sua máxima dilatação após o *flash*. Desses dois momentos é possível observar o quanto a pupila foi capaz de constrição e recuperar seu diâmetro após a estimulação, movimentos coordenados pelas vias de constrição parassimpática e dilatação simpática (Mathot, 2018).



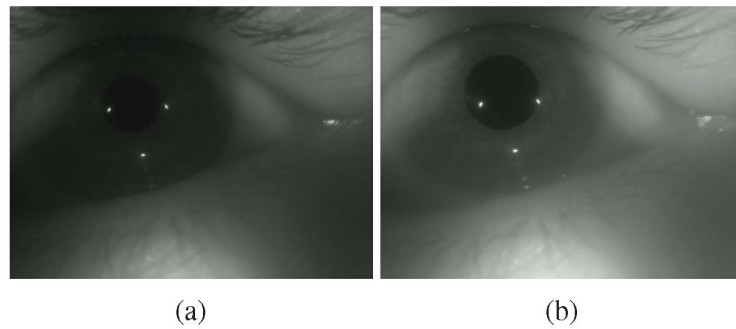


Figura 4.7: Imagens adquiridas pelo pupilômetro nos momentos de máxima constrição e dilatação após estímulo de um voluntário com DM do tipo 1.

As imagens foram utilizadas no treinamento das *CNNs YOLOv2* e *RetinaNet* para a detecção das regiões da pupila e da íris. A metodologia de validação cruzada *leave-one-patient-out*, na qual o treinamento é realizado com a amostra de imagens de  $n - 1$  pacientes e os testes com o paciente que não participou do grupo de treinamento, foi utilizada neste trabalho. Para cada parte do conjunto avaliado denomina-se *fold*. Nesta pesquisa teve-se então o número de 45 *folds*, em que 44 *folds* participavam do treinamento e 1 *fold* da etapa de validação.

O treinamento foi realizado no servidor disponível no laboratório VRI da universidade com processador Pentium de nona geração, 64 GB de RAM e duas placas de vídeo RTX 2080Ti, sendo de 11 GB cada. O tempo que levou para o processamento do treinamento do modelo foi de aproximadamente 270 horas para a rede *Yolo* e 45 horas para a rede *RetinaNet*. Como as duas placas de vídeos estavam disponíveis para o processamento, esse tempo foi paralelizável.

Após o treinamento das redes *YOLOv2* e *RetinaNet* com as imagens da PD, foram aplicados os modelos adquiridos durante o treinamento sob o conjunto de validação, que forneceu então os valores de confiança e as coordenadas dos *bounding boxes* preditos pelas redes. A avaliação da performance da detecção de cada rede foi realizada conforme os métodos propostos por (Everingham et al., 2010) e (Padilla et al., 2020), obtendo-se o percentual de casos verdadeiros positivos com limiares de *IoU* pré definidos (75%, 80%, 85%, 90% e 95%); a precisão média (AP - do inglês *Average Precision*) referente à área sob a curva precisão *versus* revocação; e o *F-Score* provendo a média harmônica que relaciona os dados de precisão e revocação acerca dos dados de validação.

#### 4.6 EXTRAÇÃO DAS MÉTRICAS DE PUPILOMETRIA DINÂMICA

Após a etapa de detecção da íris e da pupila nas imagens obtidas, foram extraídas as métricas pupilométricas, tendo com parâmetros as variáveis relacionadas ao tempo e aos raios da pupila e da íris. Para este estudo foram selecionadas as seguintes métricas:

1. Razão Pupila-Íris na Máxima Constrição: dada como a razão do raio da pupila pelo raio da íris, quando a pupila tem seu raio mínimo durante a captura, indicando o percentual em relação a íris da capacidade de constrição da pupila após estímulo.
2. Razão Pupila-Íris na Máxima Dilatação: dada como a razão do raio da pupila pelo raio da íris, quando a pupila tem seu raio máximo durante a captura, indicando o percentual em relação a íris da capacidade de recuperação da pupila após estímulo.
3. Razão Pupila-Íris no *Plateau*: dada como a razão do raio da pupila pelo raio da íris quando a pupila atinge 75% do seu raio de máxima dilatação após a máxima constrição.

4. Latência de Máxima Constrição: sendo o tempo, em segundos, que leva para a pupila atingir seu raio mínimo, indicando a capacidade da constrição da pupila após estímulo.
5. Latência de Máxima Re-Dilatação: sendo o tempo, em segundos, que leva para a pupila atingir seu raio máximo, indicando a capacidade de recuperação da pupila após estímulo.
6. Latência no *Plateau*: sendo o tempo, em segundos, que leva ao *Plateau*.
7. Amplitude do Reflexo Pupilar: sendo a diferença entre os valores do raio da pupila da máxima constrição e da dilatação, indicando a capacidade de reação da pupila para constrição e se recuperar.
8. Velocidade de Re-Dilatação: dada pela amplitude de reflexo pupilar sobre o tempo, indicando o quão rápido foi o tempo da pupila se constrição e voltar ao seu estado normal.

Os valores do raio da pupila e da íris foram quantificados em *pixels* e o tempo em segundos. Como as marcações e as predições realizadas tratavam-se de *bounding boxes*, os raios eram dados pelas retas vertical e horizontal da marcação, assim foi selecionado a maior entre elas para o cálculo da pupilometria. Nas próximas seções as métricas serão abordadas de acordo com a ordem definida na Tabela 4.3.

Métricas	Descrição
AMPL	Amplitude do Reflexo Pupilar
LMC	Latência de Máxima Constrição
LMD	Latência de Máxima Re-Dilatação
LP	Latência no Plateau
RMC	Razão Pupila-Iris na Máxima Constrição
RMD	Razão Pupila-Iris na Máxima Dilatação
RP	Razão Pupila-Iris no Plateau
VD	Velocidade de Re-Dilatação

Tabela 4.3: Ordem de abordagem das métricas pupilométricas no documento

#### 4.7 GLICEMIA E A PUPILOMETRIA DINÂMICA

Para o estudo da relação glicêmica e a PD, os dados foram analisados de duas formas distintas, sendo categorizados entre estado normal e alterado, e entre os três estados glicêmicos (hipoglicemia, euglicemia e hiperglicemia). A definição para o grupo "normal" são pacientes que tiveram a euglicemia no momento da captura, e "alterado" são pacientes que tiveram hipoglicemia ou hiperglicemia no momento da captura.

Como critério de delimitação do valor da glicemia, foram definidos os níveis de hipoglicemia compreendidos entre os  $< 70\text{mg/dL}$ , de euglicemia dentro do intervalo  $> 70\text{mg/dL}$  e  $< 180\text{mg/dL}$  e hiperglicemia  $> 180\text{mg/dL}$ . Ressalta-se que para o nível de diagnóstico do DM a hiperglicemia em jejum deve estar acima de  $126\text{mg/dL}$ , e 2 horas pós-prandiais, acima de  $200\text{mg/dL}$ . De acordo com o corpo médico que participou dessa pesquisa, os pacientes não estavam em jejum, pois a consulta realizada no dia servia apenas para o acompanhamento do paciente e não ao diagnóstico e exames relacionados à DM. Considerou-se então a glicemia acima de  $180\text{mg/dL}$  como o valor limite para a definição do estado hiperglicêmico.



Os valores glicêmicos foram obtidos antes da aquisição da PD, como citado na seção 4.2, com a utilização de um glicosímetro, e o intervalo de tempo entre duas medições da glicemia era de uma hora. Nesta avaliação não foi feita a distinção de pacientes com e sem NAC, sendo observado apenas o estado glicêmico em 45 pacientes.

#### 4.8 RETINOPATIA E A PUPILOMETRIA DINÂMICA

A retinopatia, assim com a NAC, é uma das complicações comuns em pacientes com diabetes, ainda mais em indivíduos que possuem o mau controle glicêmico ao longo prazo. A doença ocasiona alterações microvasculares do tecido retiniano, estando relacionada à hiperglicemia crônica que ocasiona alterações circulatórias como o deficiência no fluxo sanguíneo e a obstrução vascular, sintomas esses que ocasionam hemorragias e descolamento da retina (Bosco et al., 2005).

Por se tratar de uma doença aliada ao olho do paciente, neste estudo foi observada a possibilidade de relacionar os dados da PD com o diagnóstico da retinopatia. Neste contexto, foi proposta a avaliação do impacto dos dados da pupilometria com o diagnóstico da retinopatia no olho direito do paciente, uma vez que os indivíduos passaram por análise clínica oftalmológica durante a coleta dos dados da PD. Onze pacientes foram diagnosticados com retinopatia diabética no olho direito, entretanto alguns pacientes além de apresentarem diagnóstico positivo para a retinopatia, apresentaram também o diagnóstico positivo para a NAC. Neste sentido, apenas os pacientes negativos para a NAC foram incluídos nesta análise, uma vez que a ausência da NAC e presença da retinopatia nos pacientes poderia indicar se apenas a retinopatia era capaz de apresentar diferenças nos resultados da pupilometria.

#### 4.9 TESTES ESTATÍSTICOS REALIZADOS

Os dados obtidos neste estudo foram analisados utilizando o *software* SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 20 para *Windows* da empresa IBM. Para testes de verificação da distribuição da normal dos dados foi utilizado o teste de *Shapiro Wilk*. Para a comparação entre duas médias de distribuição normal foi utilizado o teste *t* para amostras independentes. Para comparação entre três ou mais médias de distribuição normal foi utilizado *One Way ANOVA*. Para a comparação entre duas médias de distribuição não normal foi utilizado o teste de *Mann Whitney*. Na comparação de três ou mais médias de distribuição não normal foi utilizado o teste de *Kruskall Wallis*. O limiar definido para a rejeição da hipótese nula dos testes foi de  $p < 0,05$ , ou seja, valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

#### 4.10 CONSIDERAÇÕES FINAIS DO CAPÍTULO

Neste capítulo foram apresentados os métodos realizados nesta pesquisa, abordando: a construção do dispositivo e a aplicação para o controle das funções do pupilômetro; a aquisição das imagens em pacientes com DM do tipo 1 no ambulatório do SEMPR-HC; a detecção das regiões correspondentes as regiões de íris e pupila nas imagens adquiridas na PD, utilizando as *CNNs Yolov2* e *RetinaNet*; as métricas pupilométricas definidas para critérios de avaliação neste estudo; e por fim os testes estatísticos que serão aplicados aos dados calculados. A partir dos métodos aqui comentados, no próximo capítulo serão apresentados os resultados obtidos nesta pesquisa, bem como a discussão acerca dos destes.



## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Neste capítulo são apresentados os resultados dos experimentos realizados nesta pesquisa de acordo com os métodos propostos no capítulo anterior.

### **5.1 PUPILÔMETRO DESENVOLVIDO**

A Figura 5.1 mostra o dispositivo desenvolvido nesta pesquisa. Na Figura 5.1(b) é possível observar a parte interna do dispositivo, onde há o circuito de LEDs brancos e IR que